



PROYECTO DE FIN DE CARRERA

DISEÑO DE UN LABORATORIO DE OLFATOMETRÍA

JULIO MANUEL RABANAL GIL
TUTOR: D. JOSÉ LUIS SAN ROMÁN
LEGANÉS, 21/06/2011

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, mi hermano, mi novia, mi tutor; y a todas las personas que me han ayudado y no han perdido la fe en este proyecto.

ÍNDICE

1. OBJETIVOS.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. CONSIDERACIONES GENERALES.....	12
3.1.EL SISTEMA NERVIOSO.....	12
3.1.1. Los lóbulos.....	15
3.2.OLFATO.....	22
3.3.RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	25
3.4.ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG).....	27
3.5.POTENCIALES EVOCADOS.....	28
4. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	33
4.1.HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.....	35
4.2.IMPORTANCIA SOCIO-SANITARIA.....	37
4.3.ETIOPATOGENIA.....	39
4.3.1. Genética y anatomía patológica de la Enfermedad de Alzheimer	40
4.4.DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	47
4.5.ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	50
5. ESTADO DE LA CUESTIÓN.....	52
5.1.EL OLFATÓMETRO DE PULSOS.....	53
5.2.LA CÉLULA DE CRISTAL.....	53
5.3.EL OLFATÓMETRO MODERNO.....	55
6. DISEÑO.....	60
6.1.SISTEMA COMPRESOR.....	63
6.1.1. Tipos de compresores.....	63
6.1.2. Selección del compresor.....	67
6.2.SISTEMA HUMIDIFICADOR Y CALENTADOR.....	69
6.3.SISTEMA DE FILTRADO.....	72
6.3.1. Tipos de filtración.....	73
6.3.2. Selección del filtro.....	74
6.4.SISTEMA DE CONTROL.....	78
6.4.1. Control del caudal.....	78
6.4.1.1. Tipos de caudalímetros.....	79
6.4.1.2. Selección del caudalímetro.....	82
6.4.2. Control de humedad.....	83
6.4.2.1. Selección del modelo.....	83
6.4.3. Control de temperatura.....	85
6.4.3.1. Selección del modelo.....	85
6.5.DISPOSITIVO ODORIZADOR.....	87

6.5.1. Pieza portadora del estímulo oloroso.....	88
6.6.VÁLVULAS.....	90
6.6.1. Tipos de válvulas.....	90
6.6.2. Selección de la válvula.....	93
6.6.3. Control de las válvulas.....	96
6.7.HARDWARE.....	96
6.7.1. Descripción.....	96
6.7.2. Cableado.....	98
6.7.3. Cargas inducidas.....	98
6.8.SOFTWARE.....	99
6.8.1. Descripción.....	99
6.8.2. Instalación.....	101
6.8.3. Diseño del programa.....	103
6.9. EL COLECTOR.....	108
6.10. LOS TUBOS.....	112
6.11. ESQUEMA DE MONTAJE MECÁNICO.....	115
6.12. ESQUEMA DE MONTAJE ELÉCTRICO.....	116
7. DESARROLLO DE UN LABORATORIO DE OLFATOMETRÍA	117
7.1.PARÁMETROS DE REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS	117
7.2.PARÁMETROS DE ESTIMULACIÓN DE POTENCIALES EVOCADOS.....	118
8. PRESUPUESTO.....	126
8.1.PRESUPUESTO DE LOS MATERIALES DEL OLFATÓMETRO...126	
8.2.PRESUPUESTO DEL EQUIPO CLIMATIZADOR.....	130
9. CONCLUSIONES.....	131
10. BIBLIOGRAFÍA.....	134

1. OBJETIVOS

El objetivo de este proyecto es el diseño un laboratorio de olfatometría, orientado a estudiar las alteraciones olfatorias tempranas en la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba de detección de potenciales evocados olfatorios. Para ello, y como parte fundamental, es necesaria la construcción de un aparato para uso clínico, capaz de suministrar muestras olorizadas de aire a un paciente por vía nasal de manera controlada.

Este tipo de aparatos se conocen como “olfatómetros”, y no se comercializan ya que suelen ser desarrollados como modelos específicos para llevar a cabo investigaciones en universidades y hospitales de una determinada manera. Cada olfatómetro se configurara de una manera particular en función de aquello que se quiera estudiar, existiendo una gran variedad de tipos, y habiendo evolucionado su diseño sensiblemente desde aquellos consistentes en una urna de cristal, a los relativamente recientes en los que el olor se dispensa al paciente de forma cuasi controlada.

Mediante este tipo de pruebas, se pretende desarrollar una herramienta de diagnóstico temprano de la enfermedad, ya que al tratarse de una enfermedad neurológica, una detección precoz puede mejorar significativamente las posibilidades de tratamiento.

Además de la mayor eficacia de los fármacos en las etapas iniciales de la enfermedad (retraso del deterioro cognitivo mediante el uso de anticolinesterásicos), una detección rápida del trastorno puede ayudar a una adecuada orientación tanto del paciente como de la familia a la hora de afrontar la enfermedad.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA en adelante) afecta a día de hoy a unos 35 millones de personas en todo el mundo, siendo la demencia más común en personas mayores de 80 años. Según las previsiones de la OMS, la cifra de enfermos actuales se duplicará para el año 2030. La EA se caracteriza por la pérdida progresiva de memoria, daño en dos o más áreas de función cognitiva, y grave deterioro de la personalidad y el lenguaje. Desde un punto de vista neuropatológico, el Alzheimer se debe a la formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en determinadas áreas cerebrales.

Estudios neuropsicológicos junto con test genéticos ayudan en el diagnóstico de “Probable Enfermedad de Alzheimer” en aquellos pacientes que cumplen determinados criterios (el diagnóstico en el paciente vivo no es 100% fiable, de ahí el término “probable”). Esta dificultad en la identificación precisa de la enfermedad ha impulsado la investigación sobre los síntomas funcionales subyacentes al proceso neurodegenerativo, lo que ha conducido a grandes progresos en la forma de entender los factores genéticos de riesgo y los mecanismos de degeneración cerebral propios de la EA.

Disponer de un marcador biológico objetivo que ayude a distinguir entre los pacientes con EA y otros con déficits cognitivos debidos a la edad es fundamental para el avance en la investigación de la enfermedad y sus tratamientos. Además, un diagnóstico precoz de la EA redundará en numerosos beneficios a nivel médico, científico y práctico. Por el momento, un diagnóstico definitivo solo se logra mediante la identificación a través de una autopsia o biopsia de las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares característicos de la enfermedad.

En el plano médico, los medicamentos ahora disponibles para tratar el Alzheimer se han demostrado más eficaces en las fases iniciales de la EA, ayudando a algunas personas a mantener sus capacidades mentales durante meses o años, aunque por el momento no logren detener el curso de la enfermedad. A nivel práctico, cuanto más temprano conozcan el diagnóstico las personas con Alzheimer y sus familias, más tiempo tendrán para organizar sus vidas, asuntos financieros, establecer un poder legal, crear una red de apoyo, o hasta hacer planes para participar en una investigación. Por último, desde una perspectiva científica, es importante descubrir qué está sucediendo en el cerebro en esas etapas iniciales de la enfermedad para comprender mejor sus causas y posibles desencadenantes, así como la eficacia de los tratamientos en fase temprana.

Estudios recientes apuntan a que las áreas cerebrales implicadas en la función olfativa, situadas en la región medio-temporal del cerebro, experimentan los primeros

cambios patológicos durante la EA, por lo que se espera que los pacientes con dicha enfermedad desarrollen una disfunción olfativa temprana. Los resultados de los experimentos llevados a cabo con el fin de avalar esta hipótesis demostraron que los daños en el olfato de las personas con “posible EA” o “en situación de riesgo de EA” eran sustancialmente mayores que en el grupo de sujetos de control. Estos déficits olfativos suelen ser diagnosticados mediante pruebas de identificación de olores, discriminación, y detección del umbral de sensibilidad, requiriéndose de la cooperación del paciente para el desarrollo de los tests psicofísicos, así como de numerosas funciones cognitivas (memoria, categorización semántica...), por lo que por si solos no responden al requerimiento de una prueba de diagnóstico objetiva e independiente de impedimentos típicos derivados de la enfermedad.

La dificultad en la identificación de olores fue la primera discapacidad olfativa observada en enfermos de EA, siendo avalada por numerosos tests de sensibilidad olfativa tales como los prestigiosos “University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)” y el “San Diego Odor Identification Test”. Las pruebas se desarrollaron en pacientes con “probable enfermedad de Alzheimer” o con riesgo de padecerla, definidos por déficits en dos o más áreas cognitivas aunque sin impedimentos en su vida diaria. Ambos tests mostraban claramente una disminución en la habilidad para identificar olores, no explicable por otro tipo de circunstancias o problemas; habilidad que también se observó mermada en sujetos genéticamente susceptibles de desarrollar la enfermedad al ser portadores del genotipo de riesgo APOE e4. Estos hallazgos sugieren que tanto la identificación de olores, como potencialmente otras funciones olfativas, son especialmente sensibles a una demencia incipiente en personas que posteriormente serán diagnosticadas de EA.

Si las estructuras clave del sistema olfativo son particularmente sensibles a la EA, entonces no sólo una tarea como la identificación de olores debería verse afectada, sino que el umbral de olor también debería verse dañado. En los primeros estudios al respecto existía cierta disensión respecto a una posible pérdida en la sensibilidad del umbral de olor. El equipo de investigación del Dr. Murphy descubrió daños significativos en el umbral olfativo, (aunque no en el umbral gustativo) en pacientes con EA moderada. Una pobre sensibilidad en el umbral olfativo a la par que un umbral gustativo intacto sugería que los pacientes con EA eran capaces de desarrollar funciones de identificación de umbrales sensitivos apoyando la teoría de una particular vulnerabilidad del sistema olfativo durante la enfermedad. La correlación entre umbral olfativo y grado de demencia en tests estándar para medir dicha disfunción (DRS, Blessed, Mini-Mental Status...) fue significativa. Experimentos posteriores demostraron esta correlación en amplias muestras de pacientes, mostrando que los enfermos con una progresión más rápida del daño olfativo sufrían un deterioro más veloz durante el

desarrollo de la EA. El modelo patológico explicado a continuación apoya estos descubrimientos.

En la EA, los ovillos neurofibrilares aparecen primero en las regiones transentorrinal y entorrinal del cerebro, avanzando posteriormente el proceso degenerativo hacia otras estructuras del lóbulo temporal, incluyendo el hipocampo, el neocórtex cerebral y el córtex orbitofrontal. En 1991, el Dr. Price demostró la presencia de ovillos en áreas intervinientes en la función olfativa en pacientes con demencia moderada y/o seria, siendo el agravamiento de la demencia proporcional al aumento del número de ovillos, y observándose la presencia de placas amiloides a medida que avanzaba la enfermedad. Por lo tanto, se puede apreciar como las áreas críticas para el procesamiento de la información olfativa, particularmente la zona entorrinal, se ven afectadas muy tempranamente en la EA. Esto condujo a la hipótesis, posteriormente demostrada y convertida en teoría, de que la patología subyacente (EA) provee un modelo para la expresión funcional de la enfermedad (trastornos olfativos).

Como hemos visto anteriormente, el daño producido por la EA en el cerebro implica al hipocampo y a otras estructuras críticas para la memoria y la conducta, siendo el deterioro de estas dos funciones la característica más relevante de la EA. La particular vulnerabilidad de las áreas olfativas en el cerebro ha llevado a que se realicen un gran número de investigaciones sobre la memoria olfativa en la EA. Los estudios realizados por los doctores Nordin y Murphy a mediados de los noventa en enfermos de Alzheimer observaron un importante déficit en la memoria asociada al reconocimiento de olores, con una clara tendencia negativa con el paso del tiempo. Un tipo de medida de la memoria remota es la valoración de la “familiaridad”, la cual presumiblemente refleja el recuerdo de una experiencia previa con un olor determinado. Las investigaciones del Dr. Niccoli-Waller en 1999 comparando la familiaridad entre olores frente a la familiaridad de determinados estímulos visuales, en pacientes con EA en distintas etapas de la enfermedad (incipiente, moderada y severa) y sujetos de control, descubrieron que aunque durante la prueba los olores se consideraron como “más familiares” que los estímulos visuales, los pacientes de EA mostraban una familiaridad menor para los olores que los sujetos de control, siendo esta diferencia mayor que en el caso de comparar exclusivamente estímulos visuales. Los estudios del doctor Bacon y su equipo en 1999 sobre fluidez verbal y reconocimiento de olores avanzaron aun más en la investigación de la relación entre Alzheimer, olfato y daño de las estructuras cerebrales relativas a la memoria. En la prueba, a los participantes se les mostraban distintos olores y se les pedía que nombraran todos los olores que un estímulo olfativo les evocaba, mostrando los pacientes de EA una menor fluidez verbal. Estos pacientes, cuando lograban identificar el estímulo presentado, eran capaces de generar más ejemplos de olores asociados que en aquellos casos en los que no eran capaces de

reconocer el estímulo olfativo, deduciéndose de esto que la habilidad para identificar olores facilita la generación de ejemplos. Este hallazgo es consistente con la idea de una red semántica para olores dañada por la EA, o el acceso a dicha red. Los resultados de estos experimentos también sirvieron para enfatizar la importancia de la identificación de olores así como su papel en los déficits en pruebas olfativas observados en enfermos de Alzheimer.

En 1992, los doctores Braak y Braak demostraron que las lesiones en las áreas entorrinal y transentorrinal desconectaban el hipocampo del isocortex, impidiendo la transferencia de información esencial a la memoria; esto es, con la disociación de las estructuras del lóbulo temporal se impedía el paso de la información olfativa a otros órdenes cognitivos superiores, impidiendo especialmente la identificación de olores, así como su memorización. Esto sugeriría que el desempeño de funciones olfativas de orden superior debería reflejar el proceso de la enfermedad, así como ser particularmente sensible a la degeneración producida en los estadios tempranos de la enfermedad, cuando las áreas de asociación corticales no están aun afectadas. De hecho, es predecible que las tareas olfativas que requieran un mayor uso de la memoria arrojen resultados más sensibles al suponer un reto mayor para el propio sistema.

De una forma más objetiva, la fisiología sensitiva del olfato puede ser evaluada más profundamente mediante técnicas no invasivas de medida de la actividad eléctrica del cerebro (EEG); así como mediante procedimientos clínicos que permiten mostrar cambios en el flujo de sangre de determinadas regiones cerebrales al realizar una tarea concreta (resonancia magnética funcional).

La primera de las técnicas mencionadas anteriormente, la electroencefalografía (EEG), es la medida neurofisiológica de la actividad eléctrica del cerebro usando para ello electrodos localizados en el cuero cabelludo. El conjunto de señales resultantes se conoce como electroencefalograma, y representa las señales eléctricas (suma de potenciales postsinápticos) de un gran número de neuronas. Estas señales recogidas en el cuero cabelludo son fluctuaciones de potencial eléctrico que reflejan la actividad subyacente de las estructuras cerebrales, particularmente del córtex cerebral.

Los potenciales relacionados a eventos son señales “incrustadas” en esta actividad eléctrica continua, y representan cualquier respuesta electrofisiológica caracterizada ante un estímulo tanto interno como externo; esto es, cualquier respuesta cerebral medible como resultado de un pensamiento o una percepción. Esta técnica resulta ser una de las de mayores posibilidades en el estudio e investigación neurofisiológica de los procesos cognitivos, al permitir obtener evidencias electrofisiológicas del funcionamiento cerebral y de los procesos subyacentes. Los

potenciales evocados (PE en adelante) se obtienen después de promediar los registros sincronizados de EEG correspondientes a un gran número de estímulos idénticos, debido a que su amplitud es considerablemente pequeña en comparación con el EEG concomitante. Se asume que los PE no varían en relación a un estímulo dado (señal), mientras que el EEG concomitante es aleatorio respecto a éste (ruido). De esta manera, la amplitud del EEG se aproximará a cero después de ser promediado un número suficiente de registros sincronizados, mientras que por el contrario la amplitud del PE permanecerá invariable haciéndose por lo tanto visible. Estos potenciales se caracterizan por un conjunto de picos u ondas, denominándose según su polaridad y latencia típica (orden de presentación en el registro). Así, por ejemplo, el potencial evocado N100 recibe este nombre por tratarse de onda de polaridad negativa con una latencia típica de 100ms después del inicio del estímulo.

El componente P300 (también llamado P3) de un potencial evocado relacionado a un evento (ERP en sus siglas en inglés) refleja una habilidad individual para atender y evaluar un estímulo, siendo su latencia considerada como una medida de la rapidez de clasificación de un estímulo. Estudios tempranos sugirieron que las personas con EA podían producir P3s anormales; más concretamente amplitudes más pequeñas y latencias más largas, pudiendo estar asociados estos dos fenómenos al grado de demencia.

La utilidad clínica de ciertos tipos de potenciales evocados para el diagnóstico de la demencia; y más concretamente, de EA, ha sido ampliamente debatida, sobretodo en lo relativo a los potenciales evocados auditivos. En el caso de estos últimos, mientras algunos investigadores defendían la utilidad de su componente P3 en el diagnóstico diferencial de la demencia, así como su posible utilidad en el rastreo del curso del desorden degenerativo, en la evaluación de la respuesta al tratamiento, o en la detección de demencia en sujetos de riesgo; otros argüían que la onda P3 de un potencial auditivo no es ni sistemáticamente grande, ni lo suficientemente específica de algún trastorno particular como para ser útil en un diagnóstico. Estudios recientes han confirmado latencias más largas y amplitudes menores en el componente P3 auditivo en enfermos de Alzheimer, aunque con grados de sensibilidad y especificidad variables. En 1991, el equipo del Dr. Onofrij descubrió que un subconjunto de pacientes con demencia no producía el componente P3, sugiriendo que algunos enfermos podían tener daños severos en las áreas cerebrales que generaban la onda P3. Más adelante, en 1995, el grupo de investigación del Dr. Cohen propuso de nuevo la potencial utilidad clínica de la componente P3 auditiva en la predicción del desarrollo de problemas funcionales (en las actividades diarias del paciente), así como en la estimación de la mortalidad de dichos pacientes con demencia, como un método más preciso que los tests neuropsicológicos. .

Las técnicas para el registro de potenciales evocados olfativos (OERPs –en sus siglas en inglés-) requieren de un control preciso del estímulo olfativo desencadenante del potencial (temperatura, humedad, duración, tiempo de excitación, caudal de la corriente de aire en la que se presenta el olor...), por lo que este tipo de potenciales evocados relacionados a un evento ha evolucionado más tardíamente que otras modalidades.

Los potenciales evocados olfativos han sido usados para la caracterización de la función olfativa en personas normales tanto jóvenes como adultas, y en pacientes con algún tipo de disfunción olfativa. Este tipo de potenciales evocados provocan componentes de onda tipo N1, N2, P2 y P3; identificados también en otras modalidades de PE tales como los auditivos y los visuales, así como una distribución cerebral y una dependencia del estímulo similares a las encontradas en otras modalidades de estimulación. Este tipo de potenciales son de particular interés por la vulnerabilidad del sistema olfativo durante la enfermedad de Alzheimer.

Para la evaluación de la función olfativa, los potenciales evocados relacionados a eventos son menos dependientes de la reacción del sujeto que las técnicas psicofisiológicas, además de evaluar de una manera más directa el daño producido por la EA. Los estudios llevados a cabo por los doctores Morgan y Murphy en el año 2002 confirmaron latencias significativamente más cortas en pacientes de EA que en sujetos de control sanos dentro del mismo rango de edad y de sexo. Las latencias de los componentes P2 y P3 de los potenciales evocados olfativos se relacionaron con el grado de demencia, siendo correctamente clasificadas en 92% de los participantes en el ensayo. Este tipo de potencial evocado demostró ser más preciso a la hora de establecer una clasificación precisa que los potenciales evocados auditivos. Cuando se combinaron los OERPs junto al “San Diego Odor Identification Test”, la totalidad de los sujetos del ensayo (pacientes de EA y sujetos de control) fueron correctamente clasificados. Este hallazgo respalda el uso de pruebas de estimulación de potenciales evocados olfativos junto a técnicas de identificación de olores complementarias en el diagnóstico de EA y neuropatologías subyacentes derivadas.

3. CONSIDERACIONES GENERALES

Una vez expuestos los objetivos del proyecto, así como las bases neuropsicológicas en las que se sustenta, es necesario introducir algunos conceptos básicos sobre la enfermedad de Alzheimer (historia, origen, desarrollo, tratamientos, prevención...), la anatomía de órganos y sentidos que se ven implicados/afectados; además de las técnicas no invasivas de diagnóstico que se están empleando actualmente tanto para la detección, como para el seguimiento de la enfermedad. El diseño de un olfatómetro forma parte de un proyecto más amplio de estudio y diagnóstico de la EA en fase temprana, por lo que resulta interesante conocer el fundamento anatómico de los mecanismos de degeneración cerebral desencadenados por la enfermedad de Alzheimer. Las técnicas de diagnóstico precoz defendidas en este proyecto nacen de la conjunción de disciplinas dispares como la psicología, la medicina neurológica, y la ingeniería; por lo que en este capítulo proveeremos a la parte más ingenieril del proyecto de un marco medico-teórico que la justifique y ayude a entenderla.

3.1. EL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso es una red de tejidos cuya unidad básica son las neuronas. Su principal función es la de captar y procesar rápidamente señales, ejerciendo el control y la coordinación sobre los demás órganos del cuerpo. Para su estudio desde el punto de vista anatómico, se ha dividido en central y periférico; sin embargo, desde el punto de vista funcional, suele dividirse en somático y autónomo. El sistema nervioso se compone de varios elementos celulares como: tejidos de sostén o mantenimiento llamados neuroglías, un sistema vascular especializado, y neuronas (células conectadas entre sí que tienen la propiedad de propagar, codificar y conducir señales por medio de gradientes químicos –electrolitos- a nivel de membrana axonal, y de neurotransmisores a nivel de sinopsis y receptores).

Para optimizar la transmisión de señales existen medidas como la redundancia, que consiste en la creación de vías alternas que llevan parte de la misma información garantizando su llegada, a pesar de los daños que puedan ocurrir en el sistema. Otra de las medidas de optimización es la mielinización de los axones neuronales. Este tipo de recubrimiento incrementa la velocidad de transmisión señales y disminuye el calibre de los axones, ahorrando espacio y energía. Dicho fenómeno se puede encontrar en la mayoría de los vertebrados y en algunos invertebrados como anélidos y crustáceos. Otra de las características importantes del sistema nervioso de los humanos es su metamerización; esto es, una subdivisión de las estructuras corporales en unidades que se repiten con características determinadas.

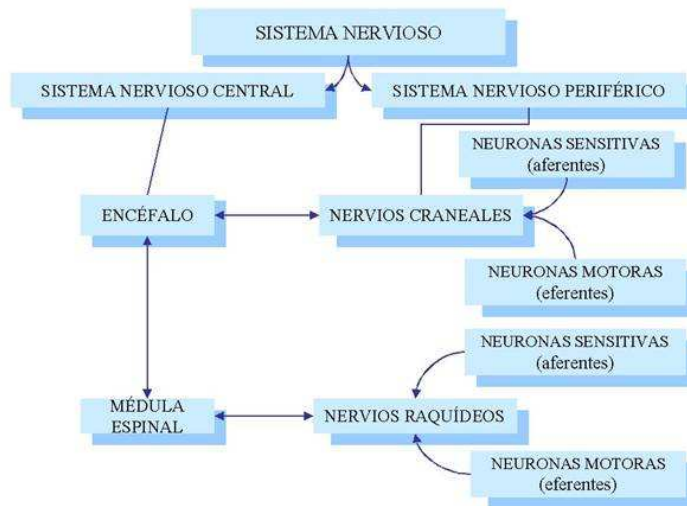


Fig.1: Esquema general del Sistema Nervioso

El sistema nervioso central está formado por el encéfalo y la médula espinal. En su interior existe un sistema de cavidades conocidas como ventrículos, por las cuales circula el líquido cefalorraquídeo.

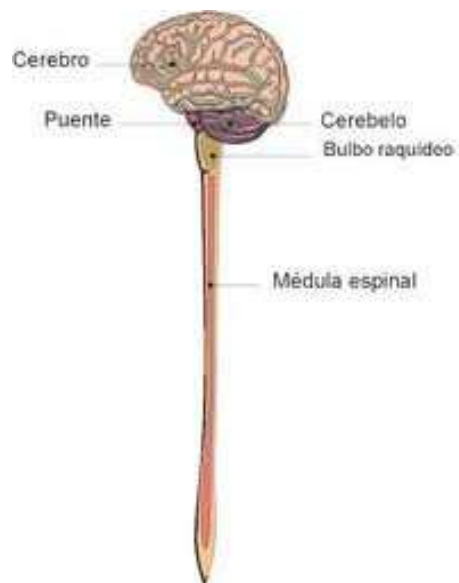


Fig.2: Partes del Sistema Nervioso

El encéfalo es la masa nerviosa contenida dentro del cráneo, y se encuentra envuelto por las meninges (duramadre, piamadre y aracnoides). Es la estructura central más importante del sistema nervioso, y pesa alrededor de 1.5 Kg., variando este peso en función de la edad y del sexo de la persona. Consta de tres partes: cerebro, cerebelo y tronco encefálico.

El cerebro es su parte más voluminosa, siendo su superficie, la corteza cerebral, la parte que más ocupa de éste. La corteza es una fina lámina de neuronas interconectadas que forman una capa de unos milímetros de grosor, y que recubre la superficie irregular de los hemisferios cerebrales. En ella ocurren la percepción, la imaginación, el pensamiento, el juicio y la decisión. Esta delgada capa de materia gris está altamente circunvolucionada, incluyendo aproximadamente 10.000 millones de neuronas, con un número de sinapsis entre 100 y 500 billones en un cerebro adulto. Subyacente a ella se encuentra la sustancia blanca del cerebro.

Una hendidura profunda, denominada cisura longitudinal, divide el cerebro en dos hemisferios, derecho e izquierdo. La superficie de cada hemisferio presenta un conjunto de prominencias y surcos (o cisuras) que proporcionan a la corteza una apariencia plegada, de tal forma que sólo un tercio de esta queda expuesta a la superficie. Tres de estas cisuras sirven para delimitar ciertas áreas del cerebro: surco central, o Cisura de Rolando; surco lateral, o cisura de Silvio; y surco parietooccipital. Las superficies situadas entre los surcos reciben el nombre de circunvoluciones o pliegues, estando la circunvolución central anterior situada delante del surco central, y la circunvolución central posterior colocada inmediatamente detrás del surco central. Cada hemisferio se divide en cuatro grandes lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital. En general, los lóbulos se sitúan debajo de los huesos que llevan el mismo nombre; así, el lóbulo frontal descansa en las profundidades del hueso frontal, el lóbulo parietal debajo del hueso parietal, el lóbulo temporal debajo del hueso temporal y el lóbulo occipital debajo de la región correspondiente a la protuberancia del occipital. Los surcos o cisuras mencionados actúan como estructuras limítrofes entre algunos de los lóbulos cerebrales. El surco central se localiza entre los lóbulos frontal y parietal; el surco lateral separa el lóbulo temporal situado debajo de los lóbulos frontal y parietal situados encima; y el surco parietooccipital se encuentra en la superficie central del cerebro.

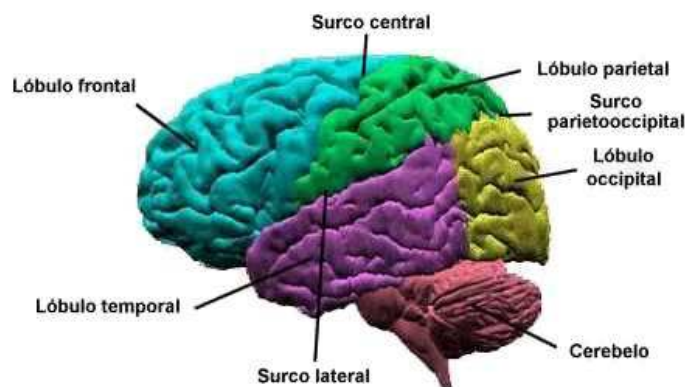


Fig.3: Partes del cerebro humano

3.1.1. Los lóbulos

El cerebelo está en la parte inferior y posterior del encéfalo, alojado en la fosa cerebral posterior junto al tronco del encéfalo. Su función principal es la de integrar tanto las vías sensitivas como las motoras, procesando la información recibida necesaria para controlar las órdenes que la corteza cerebral manda al aparato locomotor. Por ello, las lesiones al nivel del cerebelo no suelen causar parálisis; aunque sí desordenes relacionados con la ejecución de movimientos precisos, mantenimiento del equilibrio y la postura, y aprendizaje motor.

El bulbo raquídeo (una de las partes constituyentes del tronco encefálico) lo une a la médula espinal; y esta a los nervios.

El sistema nervioso periférico está formado por los nervios, craneales y espinales, que emergen del sistema nervioso central y recorren todo el cuerpo conteniendo axones de células neuronales con diversas funciones; y por los ganglios periféricos, que se encuentran en el trayecto de los nervios y contienen cuerpos neuronales (los únicos fuera del sistema nervioso central).

Los nervios craneales son 12 pares que envían información sensorial procedente del cuello y la cabeza hacia el sistema nervioso central, a la vez que reciben órdenes motoras para el control de la musculatura esquelética de cabeza y cuello. Los doce pares de nervios son:

- **Par I.** Nervio olfatorio. Función únicamente sensitiva quimiorreceptora.
- **Par II.** Nervio óptico. Función únicamente sensitiva fotorreceptora.
- **Par III.** Nervio motor ocular común. Función motora para algunos músculos del ojo.
- **Par IV.** Nervio patético (o troclear). Función motora del músculo oblicuo mayor del ojo.
- **Par V.** Nervio trigémino. Función sensitiva facial y motora de los músculos de la masticación.
- **Par VI.** Nervio abducens externo. Función motora para el músculo recto del ojo.
- **Par VII.** Nervio facial. Función motora somática para los músculos faciales, y sensitiva para la parte más anterior de la lengua.
- **Par VIII.** Nervio auditivo (o estatoacústico). Recoge los estímulos auditivos y del equilibrio-orientación
- **Par IX.** Nervio glossofaríngeo, con función sensitiva quimiorreceptora (gusto) y motora para la faringe.
- **Par X.** Nervio neumogástrico o vago. Función sensitiva y motora para casi todo el cuerpo.

- **Par XI.** Nervio espinal. Función motora somática para el cuello y la parte posterior de la cabeza.
- **Par XII.** Nervio hipogloso. Función motora para la lengua.

Dentro de los nervios craneales, nos fijaremos especialmente en los pares I y V, correspondientes al nervio olfatorio y trigémino respectivamente. Para obtener un potencial evocado correcto, exclusivamente olfativo, deberemos intentar que la estimulación del paciente sea exclusivamente olfativa, ya que la estimulación simultánea del trigémino (fenómeno bastante común) producirá un potencial evocado distinto y distorsionará el registro.

El nervio olfatorio es un nervio exclusivamente sensitivo, encargado de conducir los impulsos olfatorios desde la nariz al SNC, atravesando los agujeros de la lámina cribosa. La exploración de este par craneal se realiza como ya hemos visto con sustancias olorosas no irritantes, ya que de lo contrario se estimularían las terminaciones del nervio trigémino.

El nervio trigémino es el nervio craneal más importante de la cara. Tiene una función mixta, tanto motora como sensitiva, controlando principalmente la sensibilidad facial y la masticación.

Presenta tres divisiones: nervio oftálmico (V1), nervio maxilar superior (V2) y nervio mandibular (V3). A la hora de desarrollar el proyecto, se ha tenido en cuenta no usar corrientes de aire de gran caudal y velocidad, un control de temperatura y humedad para la corriente de aire olORIZADA, así como la elección de una sustancia odorífera no irritante, de cara a lograr una estimulación mínima de dicho nervio.

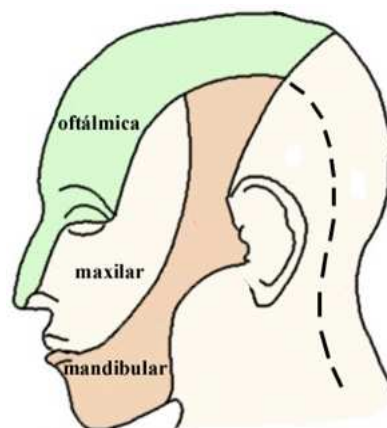


Fig.4: Divisiones del nervio trigémino

Los nervios espinales son 31 pares y se encargan de enviar información sensorial (tacto dolor y temperatura) del tronco y las extremidades, de la posición, del estado de la musculatura y las articulaciones hacia el sistema nervioso central, y desde el mismo, recibir órdenes motoras (conducidas a través de la médula espinal) para el control de la musculatura. Estos tractos nerviosos son:

- Ocho pares de nervios raquídeos cervicales (C1-C8)
- Doce de pares de nervios raquídeos torácicos (T1-T12)
- Cinco pares de nervios raquídeos lumbares (L1-L5)
- Cinco pares de nervios raquídeos sacros (S1-S5)
- Un par de nervios raquídeos coccígeos (Co)

Los ganglios nerviosos son agrupaciones de cuerpos de neuronas, localizadas fuera del SNC en el trayecto del sistema nervioso periférico (SNP), y pertenecientes a este último. Sirven como “puntos de relevo” o conexiones intermedias entre distintas estructuras neurológicas del cuerpo (p.ej. entre el SNC y el SNP), y están rodeados por una capa de tejido conectivo, siendo los axones que parten de ellos parte integrante de los ganglios.

La técnica de medida empleada en el experimento de diagnóstico precoz emplea un equipo de electroencefalografía para medir la actividad neuronal posterior a un estímulo olfatorio. Antes de explicar el funcionamiento y el alcance de esta y otras técnicas de diagnóstico es necesario comprender la estructura neuronal así como el mecanismo de interacción entre ellas.

Una neurona es un tipo de célula del sistema nervioso cuya principal característica es la excitabilidad eléctrica de su membrana plasmática. Están especializadas en la recepción de estímulos y en la conducción del impulso nervioso en forma de potencial de acción, ya sea entre ellas o con otro tipo de célula (como por ejemplo las fibras musculares de la placa motora). Son células altamente diferenciadas, y la mayoría de ellas no se dividen una vez alcanzada su madurez, aunque una minoría si lo hace. Un cerebro humano contiene alrededor de 100.000 millones de neuronas (10^{11}), organizadas en redes y sistemas. La comunicación entre ellas se realiza a través de contactos funcionales altamente especializados denominados sinapsis, siendo la mayor de parte de éstas de tipo químico; es decir, utilizan moléculas llamadas neurotransmisores para comunicarse entre sí, aunque también hay sinapsis de tipo eléctrico.

El cuerpo de la célula nerviosa consiste esencialmente en una masa de citoplasma en la cual está incluido el núcleo. El volumen del citoplasma dentro del cuerpo celular de la célula nerviosa a menudo es mucho menor que el volumen del

citoplasma total de las dendritas. El núcleo comúnmente se ubica en el centro del cuerpo celular, y típicamente es grande y redondeado; su gran tamaño probablemente se debe a la alta síntesis proteica.

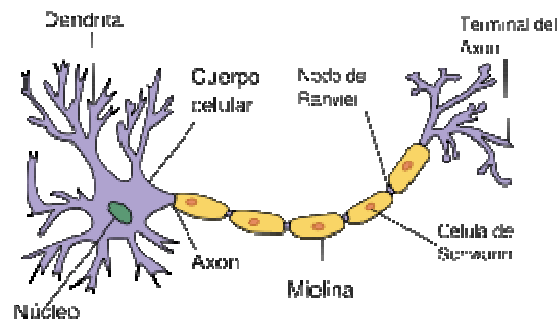


Fig.5: Partes de una neurona

A continuación se describen brevemente las partes de las que consta una neurona:

- Soma: es el cuerpo de la neurona; el cual contiene el núcleo y los nucleolos, además del retículo endoplasmático rugoso, retículo endoplasmático liso, aparato de Golgi, mitocondrias y elementos citoesqueléticos (microtúbulos, microfilamentos, y neurofilamentos).
- Membrana neuronal: es una estructura lamina formada por lípidos (con cabeza hidrófila y cola hidrófoba) y proteínas que engloba a la neurona, define sus límites y contribuye a mantener el equilibrio entre el medio intracelular y el extracelular. Su principal característica es la permeabilidad selectiva, lo que le permite seleccionar las moléculas que deben entrar y salir de la célula (iones, metabolitos, etc.) a la vez que mantiene el potencial electroquímico de ésta.
- Axón: es una prolongación del soma neuronal recubierta por una o más células de Schwann en el sistema nervioso periférico de vertebrados, con producción o no de mielina. Las funciones del axón son el transporte de orgánulos y sustancias, así como la conducción del impulso nervioso.
- Dendritas: son prolongaciones protoplasmáticas ramificadas de la neurona. Son terminales de las neuronas y están implicadas en la recepción de los estímulos, ya que sirven como receptores de impulsos nerviosos desde un axón perteneciente a otra neurona. Poseen quimiorreceptores capaces de reaccionar con los neurotransmisores enviados desde las vesículas sinápticas de la neurona presináptica, siendo fundamentales para la correcta transmisión de los impulsos quimico eléctricos.

Las neuronas tienen la capacidad de comunicarse con precisión, rapidez y a larga distancia con otras células, ya sean nerviosas, musculares o glandulares. A través de las neuronas se transmiten señales eléctricas denominadas impulsos nerviosos. Estos impulsos comienzan en las dendritas y viajan por toda la neurona hasta llegar a los botones terminales; que pueden conectar con otras neuronas, fibras musculares o glándulas. La conexión entre una neurona y otra se denomina sinapsis.

Las neuronas conforman e interconectan los tres componentes del sistema nervioso: sensitivo, motor e integrador o mixto. De esta manera, un estímulo que es captado en alguna región sensorial entrega cierta información que es conducida a través de las neuronas y analizada por el componente integrador; el cual puede elaborar una respuesta, cuya señal es conducida de nuevo conducida a través de la neurona. Dicha respuesta es ejecutada mediante una acción motora, como la contracción muscular o la secreción glandular.

Las ondas de naturaleza eléctrica transmitidas por las neuronas se originan como consecuencia de un cambio transitorio en la permeabilidad de la membrana plasmática. Su propagación se debe a la existencia de una diferencia de potencial o potencial de membrana, que surge gracias a las distintas concentraciones de iones a ambos lados de la membrana (por lo general de -70mV). La carga de una célula inactiva se mantiene en valores negativos (el interior respecto del exterior) y varía dentro de unos márgenes muy estrechos. Cuando el potencial de membrana de una célula excitable se despolariza más allá de un cierto umbral (de 65 mV a 55mV) la célula dispara un potencial de acción; es decir, genera un cambio muy rápido en la polaridad de la membrana de negativo a positivo y vuelta a positivo, en un ciclo que dura unos milisegundos.

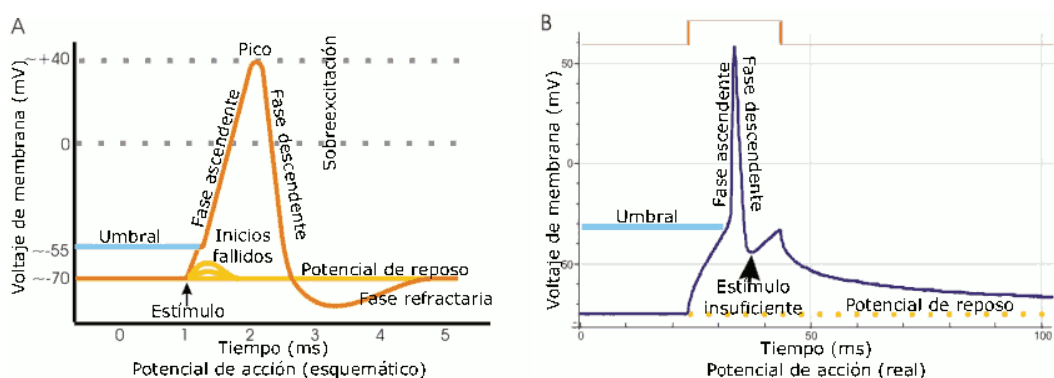


Fig.6: Potencial de acción en la membrana neuronal

El sistema nervioso procesa la información siguiendo un proceso más o menos estándar. La señal se inicia cuando una neurona sensorial recoge la información (neurona aferente), transmitiendo a continuación la información a otra neurona aledaña, de modo que acceda a un centro de integración del sistema nervioso. Las interneuronas,

situadas en dicho sistema, transportan la información por medio de la sinapsis. Finalmente, si es necesaria una respuesta, se excitan neuronas eferentes que son las encargadas de controlar músculos, glándulas y otras estructuras anatómicas. Las neuronas aferentes, eferentes, junto con las interneuronas, constituyen el circuito neuronal.

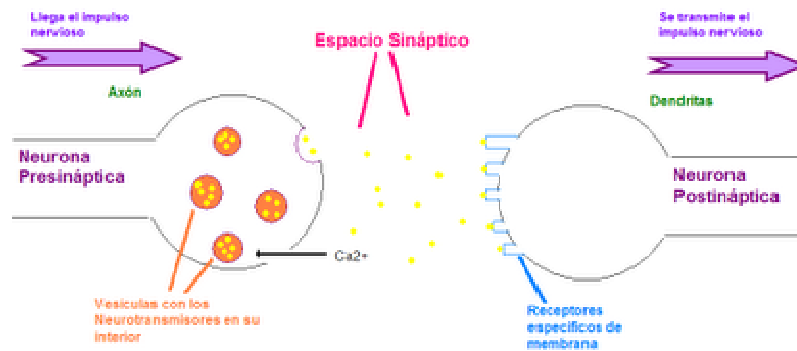


Fig.7: Sinapsis neuronal

Una red neuronal se define como una población de neuronas físicamente interconectadas, o un grupo de neuronas aisladas que reciben señales que procesan a la manera de un circuito reconocible. El crecimiento dirigido de los axones y el reconocimiento de las estructuras diana sinápticas se debe a una especialización del extremo de cada axón, llamado cono de crecimiento, el cual identifica las vías de comunicación correctas, prohíbe las incorrectas, y facilita el proceso de sinapsis neuronal.

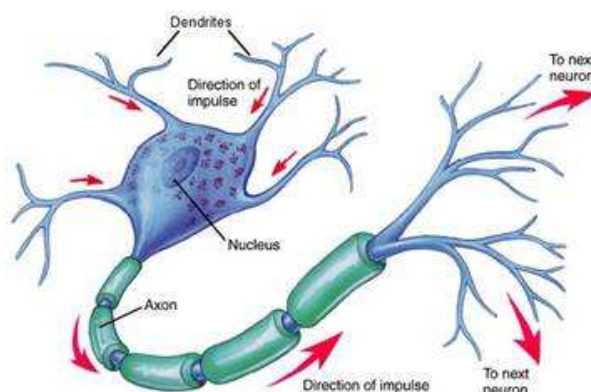


Fig.8: Transmisión del impulso nervioso en una dendrita

Otro tipo de células que conforman el sistema nervioso son las células gliales (conocidas también como glía o neuroglía). Son células nodriza del sistema nervioso, que desempeñan principalmente funciones de soporte y protección de las neuronas, además de intervenir activamente en el procesamiento cerebral de la información del organismo. Este tipo de células, clasificadas bien sea por su localización o por su morfología y función, constituyen más de la mitad del volumen del sistema nervioso de los vertebrados. La proporción entre neuronas y células gliales en el cerebro de los humanos es 1:10.

Este tipo de células son fundamentales en el desarrollo de las redes neuronales desde la fase embrionaria, ya que sirven de guía en las migraciones neuronales en las primeras fases de desarrollo, además de encargarse de la regulación bioquímica durante el crecimiento de axones y dendritas. Entre sus múltiples funciones están las de reparar y regenerar las lesiones del sistema nervioso, regular las funciones metabólicas del tejido nervioso, mantener sus condiciones homeostáticas y servir de aislante en los tejidos nerviosos al conformar las vainas de mielina que protegen y aíslan los axones neuronales.

Según su ubicación dentro del sistema nervioso, se pueden clasificar en dos grandes grupos:

- Glía central: se encuentran en el Sistema Nervioso Central
 - Astrocitos
 - Oligodendrocitos
 - Microglía
 - Células endoteliales
- Glía periférica: se encuentran en el Sistema Nervioso Periférico
 - Células de Schwann
 - Células capsulares
 - Células de Müller

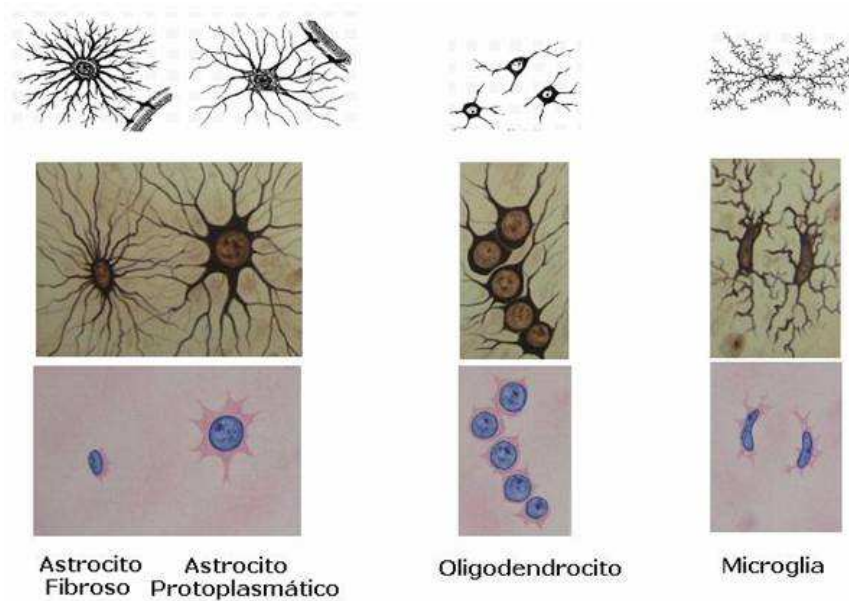


Fig.9: Tipos de células gliales

3.2. OLFATO

La historia del olfato comienza hace casi 3.500 millones de años, cuando durante la aparición de la vida en la Tierra las primeras células desarrollan ya un sentido químico para percibir la información que les llega de su entorno. Por lo tanto, puede considerarse al olfato como el sentido más primitivo y el primero en aparecer en la escala evolutiva. Tras evolucionar en los peces de una manera distinta, el olfato se separa anatómicamente del gusto en los anfibios hace aproximadamente 400 millones de años.

El olfato es el sentido encargado de detectar y procesar los olores. Es un sentido químico, en el que actúan como estimulantes las partículas aromáticas u odoríferas desprendidas de los cuerpos volátiles, que ingresan por las fosas nasales hasta el epitelio olfativo situado en la nariz (con una superficie aproximada de 5 cm^2 en los humanos), y son procesadas por el sistema olfativo.

Las sustancias odorantes son compuestos químicos volátiles transportados por el aire. Los objetos olorosos liberan a la atmósfera pequeñas moléculas que percibimos al inspirar; y que alcanzan la mucosa olfativa al inhalar durante la respiración. La mucosa olfativa está constantemente cubierta de mucus producido por las glándulas de Bowman. Esta mucosa consta de tres tipos característicos de células:

- Células olfativas sensoriales
- Células de sostén
- Células basales

Cada célula olfativa tiene una vida media de 30 días, después de lo cual es reemplazada por células basales que se van diferenciando hasta formar nuevas células olfativas y establecer nuevas conexiones sinápticas en el bulbo olfativo.

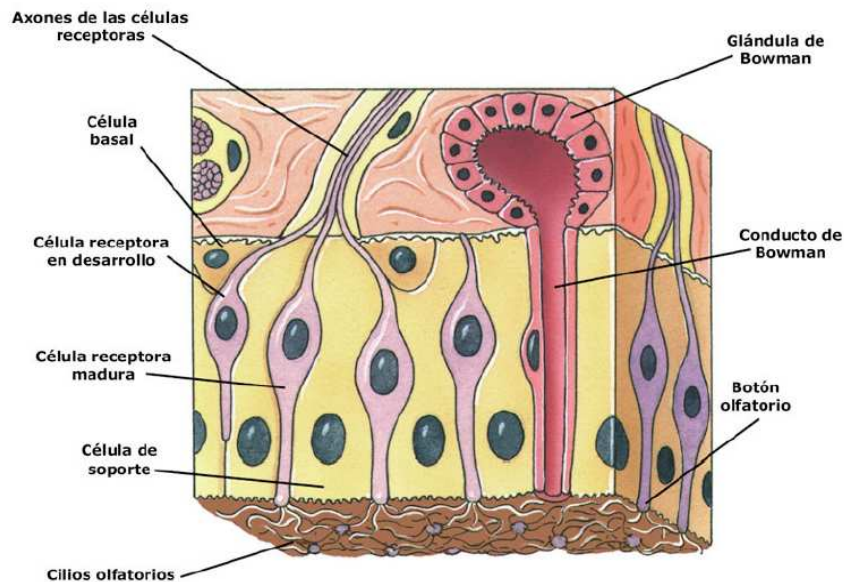


Fig.10: Sección de la mucosa olfativa

Los 20 ó 30 millones de células olfativas humanas contienen en su extremo anterior una cabeza con cerca de 20 pequeños filamentos sensoriales (cilios). Cuando las moléculas odoríferas se ponen en contacto con el epitelio olfativo, se disuelven en el mucus suprayacente antes de su transducción en señales eléctricas (algunas moléculas son más solubles que otras y de ahí que algunos olores sean percibidos antes que otros).

Al disolverse las moléculas odoríferas en el mucus nasal, éste las transporta a los cilios con ayuda de proteínas fijadoras, donde se unen a los delicados filamentos (que se despolarizan) constitutivos de los receptores del nervio olfativo. Los cilios transforman las señales químicas de los distintos aromas en respuestas eléctricas.

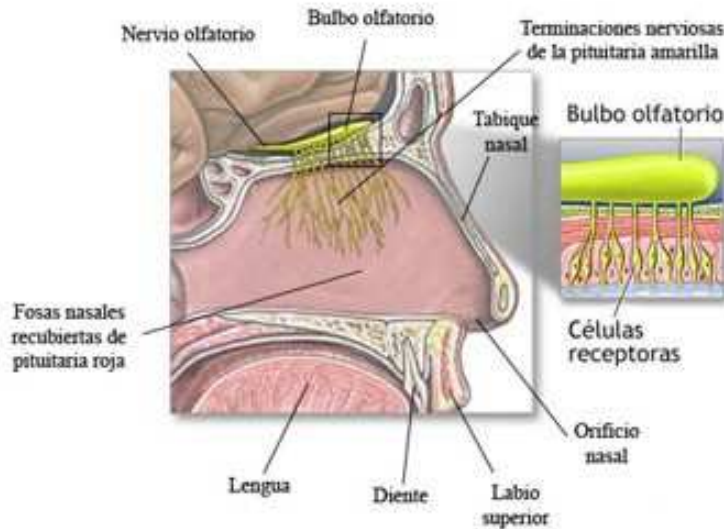


Fig.11: Sistema olfativo

Las prolongaciones nerviosas de las células olfativas (axones) alcanzan el bulbo olfativo a través de microorificios en el etmoides. Estas prolongaciones nerviosas terminan en los glomérulos, que son pequeñas agrupaciones celulares esféricas donde se procesan las señales aromáticas que luego son conducidas por células receptoras especiales al córtex olfativo. Desde allí se transmite a otras zonas del cerebro como el sistema límbico y el hipotálamo, regiones cerebrales evolutivamente muy antiguas, responsables de las emociones, sentimientos, instintos e impulsos. Tales regiones almacenan también los contenidos de la memoria y regulan la liberación de hormonas. Por este motivo, los olores pueden modificar directamente nuestro comportamiento y las funciones corporales.

No obstante, hay que tener en cuenta que aunque los seres humanos somos capaces de detectar varios miles de olores, disponemos de menos de mil receptores olfativos, por lo que no es posible que haya un receptor para cada olor. Cada olor se caracteriza por la activación de varios receptores, cuya combinación (propia para cada olor) permite su reconocimiento por parte del cerebro. De este modo, cuando un olor llega al epitelio olfativo, activa los receptores correspondientes generando un patrón de activación propio de ese olor. Dicho patrón de activación se transmite al bulbo olfativo, donde la información es organizada para lograr un mapa exclusivo del olor percibido. Este mapa topográfico preciso del olor es el que permite al cerebro reconocer los olores.

A continuación se muestra un esquema que facilite el entendimiento del proceso olfativo, desde la aparición del estímulo oloroso hasta el momento en que el cerebro lo reconoce como olor.

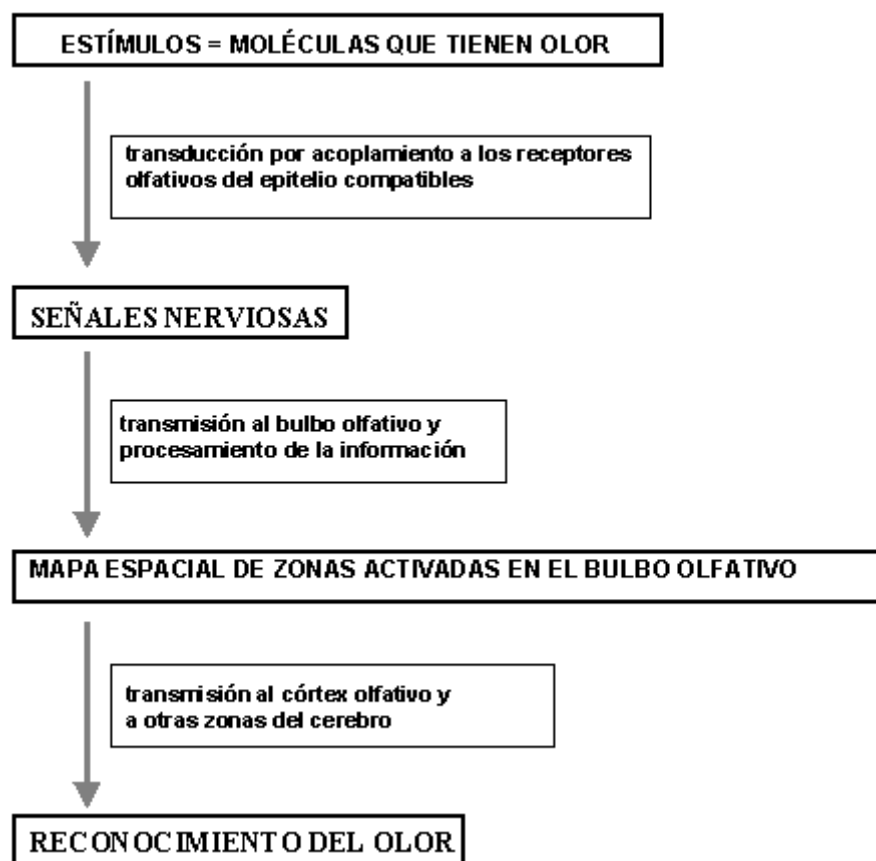


Fig.12: Esquema del proceso olfativo

3.3. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN), es una exploración radiológica que nace a principios de los años 80. Es una técnica que permite obtener imágenes del organismo de forma no invasiva sin emitir radiación ionizante y en cualquier plano del espacio.

Posee la capacidad de diferenciar mejor que cualquier prueba radiológica las distintas estructuras. Pueden añadirse contrastes paramagnéticos como el gadolinio para delimitar aún más las estructuras y partes del cuerpo.

El cerebro está formado en más del 70 por ciento por agua, siendo cada uno de los átomos de hidrógeno de cada molécula de agua un pequeño dipolo. Estos dipolos, situados en el tejido cerebral, al ser sometidos a la acción de un campo electromagnético de 1.5 Tesla (equivalente a 15 mil veces el campo magnético de la tierra) se alinean con el campo. Cuando se interrumpe el pulso, los dipolos vuelven a su estado original de relajación, emitiendo pequeñas señales de energía que son captadas y

amplificadas por un detector situado alrededor del paciente (en el caso que nos atañe, de su cabeza). Estas señales son analizadas y posteriormente transformadas en imágenes por un ordenador.

En la resonancia magnética las imágenes se obtienen mediante cortes en tres planos: axial, coronal y sagital, sin necesidad de que el paciente cambie su posición. Las resonancias magnéticas atraviesan los huesos, por lo que son de gran utilidad para ver los tejidos blandos.

La imagen por resonancia magnética funcional (fMRI en sus siglas en inglés) es un procedimiento clínico que permite mostrar imágenes de las regiones cerebrales que ejecutan una tarea determinada. Esta técnica de diagnóstico se basa en los hechos siguientes:

- Vasodilatación cerebral local: el área cerebral encargada de ejecutar una función determinada experimenta una dilatación de sus vasos sanguíneos, con el consiguiente aumento del nivel local de oxígeno y una disminución de la cantidad relativa de desoxihemoglobina.
- Efecto magnético de la desoxihemoglobina: ésta se comporta como un imán microscópico.
- Especificación cortical: cada función cerebral es ejecutada por una o más áreas del cerebro, no por todo.

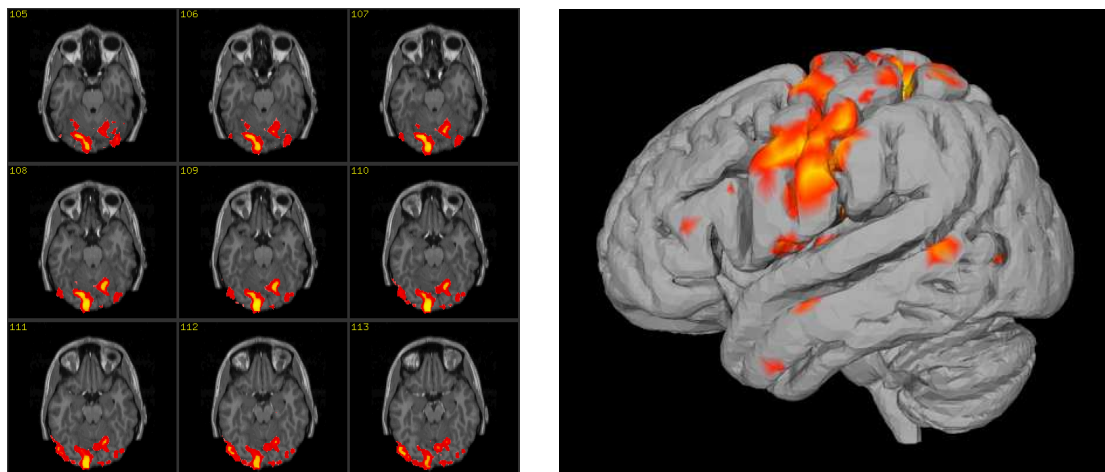


Fig.13: Representación de un examen por fMRI

3.4. ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG)

La Encefalografía (EEG) es una técnica de registro y evaluación de los potenciales eléctricos generados por el cerebro, y obtenidos por medio de electrodos situados sobre la superficie del cuero cabelludo. Este registro varía en función de la localización de los electrodos y entre distintas personas. Esto se debe al gran número de interconexiones neuronales así como a la estructura no uniforme del cerebro.

El EEG tiene diferentes bandas, definidas por la frecuencia de las ondas:

- Ondas Delta: frecuencia de 1.3 a 3.5 Hz
- Ondas Theta: frecuencia de 3.5 a 7.5 Hz
- Ondas Alpha: frecuencia de 7.5 a 13 Hz
- Ondas Beta: frecuencia de 13 a 30 Hz

No existe consenso absoluto respecto a los límites exactos de estos límites frecuenciales, y algunos autores los subdividen en más bandas. Las bandas Alpha se observan mejor en el área parieto-occipital, mientras que las bandas beta son normalmente más prominentes en las regiones frontal y central. Otra forma de caracterizar la actividad cerebral es por la amplitud de las oscilaciones, llamándose al aumento de ésta sincronización mientras que a la disminución de amplitud se le llama desincronización.

El origen de las ondas del EEG se encuentra fundamentalmente en la corteza cerebral, debido a las oscilaciones del flujo de corriente iónica alrededor de las células piramidales corticales dispuesta perpendicularmente a la superficie de los hemisferios cerebrales. Los potenciales excitatorios e inhibitorios que se producen tanto en el soma como en las dendritas de millares de esas neuronas originan dipolos entre las zonas más superficiales y las más profundas, generando un campo eléctrico resultante que se manifiesta en la superficie craneal.

Aparte de los eventos sinápticos, otros factores contribuyen al origen de las ondas cerebrales, tales como las variaciones oscilantes del potencial de membrana de las dendritas apicales y de las células de las capas superficiales; así como, en menor grado, los cambios eléctricos de las membranas gliales y los potenciales de acción de las fibras nerviosas aferentes y eferentes de la corteza.

3.5. POTENCIALES EVOCADOS

Los potenciales evocados (PEs) son respuestas neuroeléctricas específicas del cerebro, generadas por la activación sincrónica de poblaciones neuronales ante la ocurrencia de un estímulo sensorial o de un suceso relevante (sensorial, motor o cognitivo) en el entorno interno o externo del sujeto. Puesto que estas respuestas son de muy pequeña amplitud (entre 0,1 y 20 μ V), es necesario extraerlas del EEG concomitante que las enmascara debido a su mayor amplitud. Para ello, se promedian múltiples registros sincronizados con el suceso desencadenante para conseguir que la amplitud del EEG concomitante no sincronizado se cancele (es aleatorio), mientras la que respuesta sincronizada debida al estímulo va conformándose a medida que aumenta el número de registros promediados. Debido a esto, se debe trabajar con muchos ensayos para conseguir una señal del PE bien definida.

Esta técnica ha permitido ampliar el conocimiento sobre algunas operaciones cognitivas a partir del conocimiento de determinados potenciales eléctricos cerebrales, considerándose un indicativo de determinados procesos o subprocesos tanto cognitivos como perceptivos. Su utilización se cada hace cada día más extensiva a numerosos campos de la neuropsicología y de la psicología cognitiva: atención, procesamiento de información, memoria, comprensión del lenguaje, procesos emocionales...; así como al estudio de enfermedades neurodegenerativas: demencias, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer...

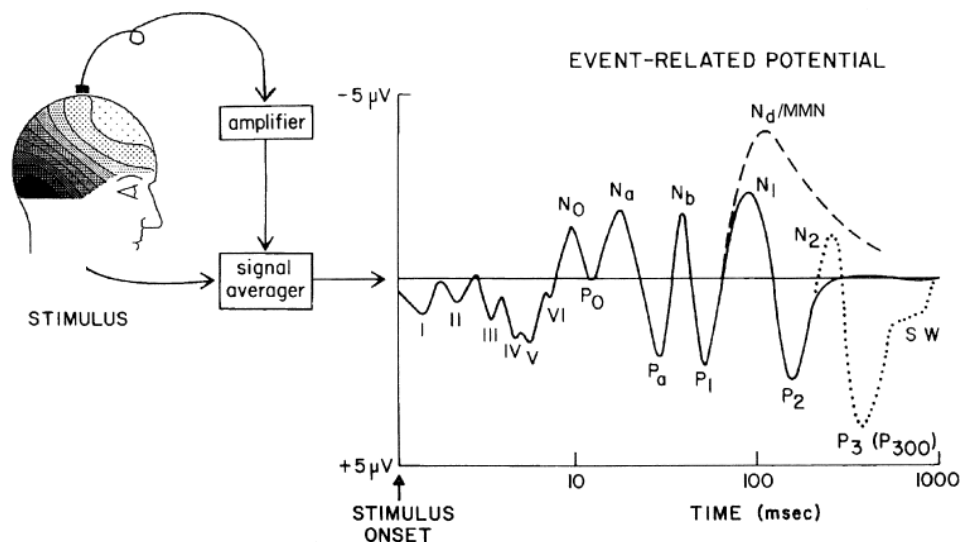


Fig.14: Esquema general de la evocación de un potencial evocado

Los potenciales evocados se obtienen del mismo modo que se obtiene el registro de un EEG, colocando electrodos sobre varias posiciones en la cabeza, siendo las más usuales las propuestas por el Sistema Internacional 10-20. En este sistema, cada localización es definida por dos coordenadas: una, la proximidad a una región cerebral concreta (frontal –F–, central –C–, temporal –T–, parietal –P– y occipital –O–); y otra, su ubicación en el plano lateral (números pares para la zona derecha, números impares para la izquierda, y la letra z para la zona central). Además de estas localizaciones, en algunos experimentos se emplean electrodos colocados sobre otras zonas del cuero cabelludo.

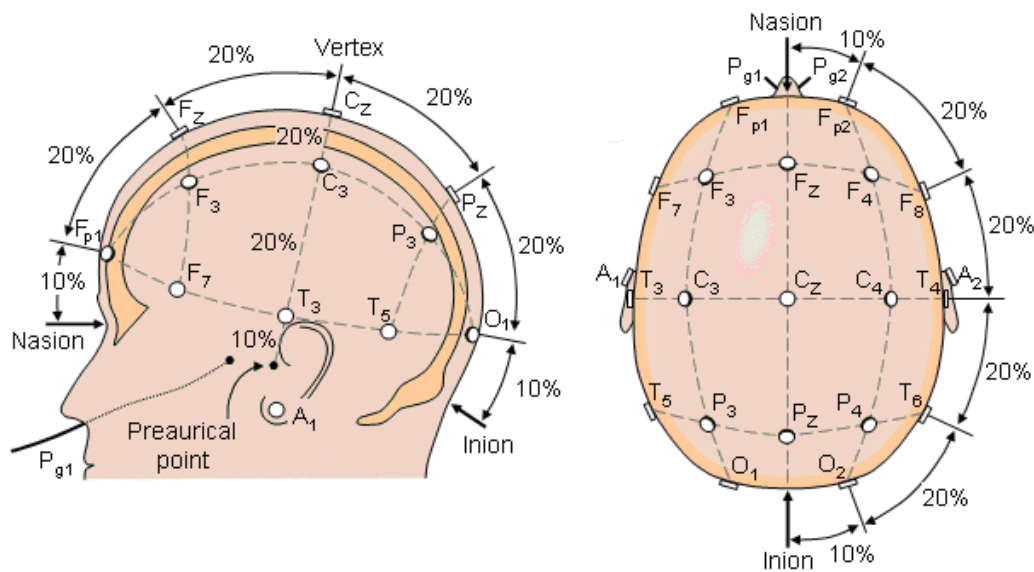


Fig.15: Sistema Internacional 10-20 para la colocación de electrodos

Los dos únicos elementos diferenciales en el proceso que nos permiten obtenerlos son la magnitud de la señal (menor en el caso de los potenciales evocados) y la necesidad de un estímulo o una tarea a realizar que en el caso del EEG no es necesario. Los cambios del potencial eléctrico cerebral adoptan la forma de picos o valles y son reflejo de procesos cognitivos subyacentes. La actividad eléctrica registrada en el cuero cabelludo es la suma de los potenciales eléctricos postsinápticos generados por la despolarización e hiperpolarización de las neuronas.

En cuanto a la nomenclatura usada para nombrar los PEs, ésta es variada, utilizándose como sinónimos numerosas veces los términos pico, onda y componente. Algunos autores, tratando de ser más precisos estableciendo una diferenciación, han definido el término componente como “una porción del registro de la actividad eléctrica cerebral, sensible a una manipulación experimental concreta, que se considera un reflejo de un proceso particular o de un grupo de procesos”. Por lo tanto, usando esta

definición, un componente puede estar formado por un único pico o una secuencia de picos.

Según la definición de los doctores Donchin, Ritter y McCallum, “un componente de un PE se define por su polaridad, latencia, topografía y sensibilidad a las características de la manipulación experimental”. En lo referente a la polaridad del componente, éstos pueden ser de dos tipos: positivos (P) y negativos (N). La latencia se mide en milisegundos, y refleja el tiempo transcurrido entre la presentación del estímulo y la aparición del pico o del valle. Por ejemplo, el componente N400 es una onda negativa con una latencia de 400ms. Este tipo de denominación presenta un problema, ya que la latencia de algunos componentes (como el P300) varía de forma importante. Algunos investigadores proponen nombrar el componente manteniendo su polaridad (P o N) y añadir a continuación un número que indique el orden de aparición del pico. De esta manera, N2 se referirá al segundo pico negativo después de la presentación del estímulo, y P3 designará al tercer pico positivo. En cuanto a la topografía, esta expresa la distribución del componente en el cuero cabelludo y permite saber el lugar o lugares concretos en los que aparece, y si hay diferencias entre un hemisferio y otro. Por último, la sensibilidad de un componente a una manipulación experimental hace referencia tanto al tipo de estímulo usado (en el caso de los potenciales exógenos) como al proceso cognitivo empleado (en el caso de los potenciales endógenos) para desencadenar un componente concreto. A pesar de que existen componentes inespecíficos, sigue siendo un criterio fundamental a la hora de catalogarlos.

Existen dos clasificaciones fundamentales para catalogar los potenciales evocados: una diferencia entre PEs exógenos y PEs endógenos; mientras que la otra los clasifica en PEs previos a la ocurrencia de un suceso y PEs posteriores a la ocurrencia de un suceso. El primer criterio de clasificación establece unas características diferenciales entre potenciales exógenos y endógenos: los potenciales exógenos, además de verse afectados por las características físicas del estímulo (intensidad, modalidad de presentación – visual, auditiva, olfativa...-) presentan una latencia más corta, en torno a los 100-150ms tras la presentación del estímulo. Los potenciales endógenos, además de presentar una latencia más tardía, se ven afectados por factores tales como la atención, el estado del sujeto durante el procesamiento del estímulo o la relevancia de la tarea. Los doctores Coles y Rugg defienden, con gran acierto según nuestro criterio, que no se trata exclusivamente de una dicotomía entre una generación exógena o endógena del potencial, sino de un continuo, ya casi todos los componentes sensoriales tempranos pueden verse afectados por manipulaciones cognitivas tales como la atención, y muchos de los componentes cognitivos tardíos pueden verse afectados por las características físicas del estímulo. Por lo tanto, sería más correcto hablar de una dimensión exógeno-endógena, considerando que los componentes con una latencia inferior a los 150ms

tienden a ser más exógenos, y aquellos con una latencia posterior tenderían a ser más endógenos.

En cuanto a la segunda clasificación, la que distingue entre componentes previos y posteriores a la ocurrencia de un suceso, cada uno de estos grupos acoge varios tipos de componentes, reflejando los primeros estados de expectación o preparación para realizar una tarea, y los segundos respuestas del sistema nervioso ante un estímulo determinado. A continuación describiremos brevemente los componentes más importantes dentro de cada grupo, haciendo hincapié en el componente P300, o P3, por ser el más relevante para nuestro experimento.

Dentro de los componentes previos a la ocurrencia de un suceso se engloban los siguientes:

- Potencial de Respuesta (LRP en sus siglas en inglés – Lateralized Readiness Potential-): se trata de un componente del cual se piensa que refleja la preparación para realizar una actividad motora de una parte concreta del cuerpo.
- Variación Contingente Negativa (VCN): es un cambio de potencial negativo y de larga duración que aparece en el intervalo entre dos estímulos, sirviendo el primer estímulo de aviso ante un segundo estímulo al que el sujeto debe responder de alguna forma (externa o encubierta). Su duración y topografía dependen del tiempo transcurrido entre los dos estímulos.

Dentro de los componentes posteriores a la ocurrencia de un suceso se encuentran todos aquellos denominados exógenos o componentes sensoriales. Difieren entre sí tanto en forma como en distribución cortical, dependiendo del tipo modalidad sensorial empleada en el estímulo. A continuación describimos los más relevantes:

- N100 ó Nd (en inglés, Processing Negativity): es un componente negativo que aparece aproximadamente a los 100ms, y surge al comparar la actividad cerebral evocada por estímulos atendidos con aquella evocada por estímulos a los que no se les presta atención.
- Potencial de disparidad (MNN en sus siglas en inglés): componente obtenido al presentar un estímulo discrepante dentro de una secuencia de estímulos auditivos. El factor crítico en la generación del potencial de disparidad es la detección del cambio acústico, no la activación de poblaciones neuronales concretas, lo que ha servido para demostrar la existencia de una memoria sensorial auditiva.
- N400: componente de polaridad negativa con una latencia típica en torno a los 400ms, considerado como un indicador del procesamiento semántico.

- P300 ó P3: este grupo de componentes ha sido objeto de una amplia investigación tanto desde un punto de vista teórico como clínico. Se trata de un potencial relacionado con la medición cognitiva en los procesos de toma de decisiones. La señal de EEG del componente P300 se obtiene con más fuerza en torno a los electrodos parietales, aunque se han comprobado interacciones entre las regiones temporales y frontales, además de con determinadas zonas del encéfalo profundo. Dicho potencial está compuesto por dos ondas secundarias conocidas como “señales P3a y P3b”, las cuales responden individualmente a diferentes estímulos. Para generar la onda P300 se usa una modificación del paradigma experimental denominado “paradigma *oddball*”, en el cual se presenta a los sujetos un estímulo frecuente o estándar, que debe ignorarse, y un estímulo diana u *oddball* infrecuente, al que los sujetos deben responder. En el paradigma *oddball* modificado aparece un tercer estímulo novedoso que aparece de forma inesperada durante la secuencia de estímulos estándar y *oddball*, generando este estímulo inesperado un pico similar al P300 entre 60 y 80 ms antes, denominado P3a. Esta onda se ha propuesto como un indicador del cambio involuntario de atención ante estímulos novedosos e inesperados. Junto con la onda P3a aparece otro componente, llamado P3b, asociado a la aparición de eventos infrecuentes aunque relevantes para la tarea, o estímulos que implican una toma de decisiones. Ambas ondas pueden aparecer a la vez ante dichos estímulos, tendiendo el componente P3a a aparecer de forma más temprana que el P3b. Además, la distribución espacial del pico del componente P3a tiende a ser frontocentral, mientras que la del P3b se muestra más en el área parieto-temporal. Hoy en día se desconoce el significado funcional preciso de ambos picos, y hasta que punto están reflejados por el componente P300, existiendo numerosas teorías sobre ello. Una de las principales sostiene que la onda P3a podría reflejar procesos conscientes relacionados con la respuesta de orientación o el cambio involuntario de la atención; mientras que la P3b estaría implicada en los procesos de categorización y memoria operativa.

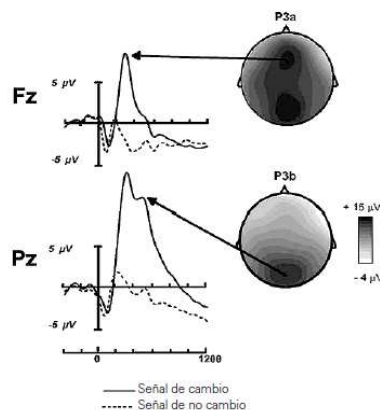


Fig.16: Distribución y potencial de los componentes P3a y P3b.

4. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por la existencia en un paciente alerta de múltiples déficits cognitivos, de intensidad suficiente para interferir con sus actividades diarias y su calidad de vida. Además, es necesario que exista un declinar en las funciones cognitivas, y que la alteración sea mantenida y no transitoria. Se considera demencia senil cuando la enfermedad aparece por encima de los 65 años, denominándose demencia presenil si aparece antes de dicha edad. La mayoría de las veces, la distinción senil-presenil no tiene significado biológico, apareciendo las demencias de forma continua a lo largo de la edad; aunque es importante considerar que a partir de los 65 años el número de afectados pasa de incrementarse linealmente con la edad a sufrir un aumento exponencial.

El síndrome demencial es producido por múltiples enfermedades, siendo las demencias degenerativas primarias (también llamadas demencias degenerativas) su causa más importante. En Neurología, se conocen como degenerativos aquellos procesos en los que se produce una pérdida de neuronas sin una causa inflamatoria o muscular, añadiéndosele a este término el calificativo “primario” cuando la causa reside en la propia neurona.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia, constituyendo el 50 por ciento de las causas de demencia de forma aislada y llegando al 75 por ciento si se considera cuando está asociada a la demencia vascular. Se trata de una enfermedad incurable y terminal, caracterizándose en su forma típica por una pérdida progresiva de la memoria y de otras capacidades mentales, a medida que las neuronas mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian. La EA suele tener una duración media aproximada después del diagnóstico de entre ocho y diez años, aunque este dato puede variar sensiblemente en función del tipo de paciente y de la severidad con que se manifieste la enfermedad.

Por lo general, los síntomas iniciales de la enfermedad son: una pobre retención en la memoria de sucesos recientes; desorientación en el tiempo y el espacio; y cierta disociación en el paciente entre rendimiento intelectual (trastornos del pensamiento abstracto y deterioro lingüístico) y desarrollo de tareas habituales de forma aparentemente normal.

Existen muy pocos tratamientos aprobados para los síntomas psicológicos de la enfermedad, como la pérdida de memoria, la desorientación y los cambios de personalidad. Los disponibles obtienen una mejoría parcial a corto plazo; existiendo opciones terapéuticas para el alivio de los síntomas secundarios, como la depresión, la

ansiedad, la agitación, las alucinaciones y los trastornos del sueño. Por el momento, la cura de la enfermedad es algo desconocido, aunque existen nuevos tratamientos farmacológicos (algunos en fase de experimentación), con el objetivo de detener e incluso revertir los procesos celulares precursores de la disfunción y muertes celulares.

En la siguiente tabla se muestran los principales tipos de demencia, los trastornos causantes de ellas, así como la frecuencia aproximada de cada una:

Demencias degenerativas primarias Enfermedad de Alzheimer Demencia con cuerpos de Lewy Demencia frontal o frontotemporal	60%
Demencia vascular	25%
Demencia mixta (EA y demencia vascular)	20-25%
Otras demencias degenerativas Enfermedad de Huntington Atrofias espinocerebelosas	1-2%
Demencias secundarias Traumatismos, esclerosis múltiple Tumores Hipotiroidismo Déficit de vitamina B12 Demencias infecciosas (sífilis, SIDA) Fármacos y drogas (anticolinérgicos...) Hidrocefalia normotensa	1-2%

Tabla 1: Tipos principales de demencia

4.1. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

En noviembre de 1906, el doctor Alois Alzheimer presentó en el trigésimo séptimo congreso de psiquiatría de Alemania occidental, en la ciudad de Tubinga, la ponencia “*Una enfermedad característica de la corteza cerebral*”. En ella describía a una paciente llamada Auguste D.; una mujer fallecida poco tiempo antes a los 55 años,

que presentaba pérdida de memoria, desorientación, afasia, apraxia, agnosia y manía persecutoria; síntomas que habían aparecido a la temprana edad de 51 años. Al día siguiente a la admisión de Auguste D. en una institución para enfermos mentales en Frankfurt donde Alois Alzheimer ejercía de médico, éste se reunió con la enferma por primera vez. El Dr. Alzheimer había encontrado varios años antes, enfermos con síntomas similares, e incluso había publicado un artículo sobre la demencia senil en 1898. Pero estas personas tenían mucha más edad que Auguste. El encuentro pasó a la historia como el comienzo de la investigación en lo que posteriormente se conocería como Enfermedad de Alzheimer en honor al médico.

El caso de Auguste D., tal y como lo describió Alzheimer, resume con precisión la sucesión de cambios observables en muchos pacientes de EA: deterioro de la memoria, en especial la incapacidad para recordar sucesos recientes; desorientación; decreciente capacidad para hablar coherentemente; dificultades para comprender y juzgar situaciones; y su conducta errática e inquieta.

Cuando Auguste D. Falleció, el Dr. Alzheimer ya no trabajaba en Frankfurt; había aceptado un puesto de ayudante del Dr. Emil Kraepelin, uno de los psiquiatras más prestigiosos de su época, y pionero en el estudio de las causas anatómicas causantes de desórdenes mentales.

A pesar de que Alzheimer se marchó del hospital mental de Frankfurt para trabajar con Kraepelin, se mantuvo informado sobre la evolución de Auguste D. Al fallecer ésta, le enviaron su cerebro para que lo pudiera analizar, confirmando la sospecha de que se trataba de un caso excepcional, con grandes regiones del cerebro exhibiendo una atrofia pronunciada. Además de la esto, y con la colaboración de su equipo, encontró otro tipo de alteraciones más sutiles: fibrillas gruesas en algunas neuronas y depósitos de una sustancia gomosa y desconocida por toda la corteza cerebral, formando placas; característica que hoy en día se consideran definitorias de la EA.

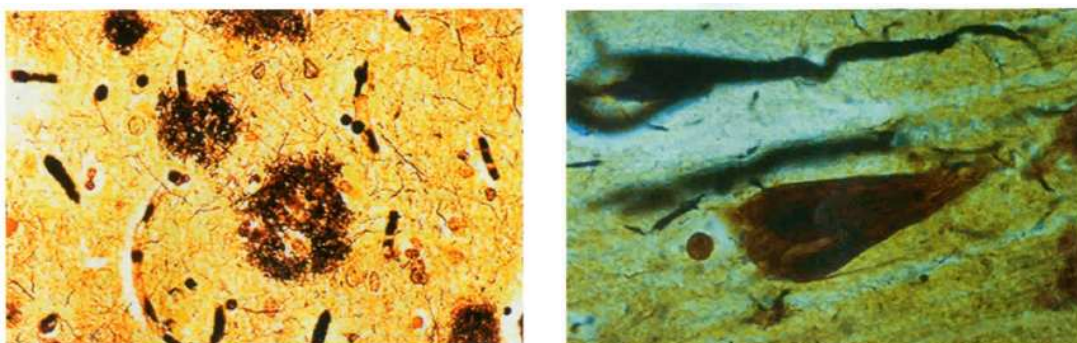


Fig.17: Depósitos de proteína amiloide y fibrillas

Aunque estas anomalías eran similares a las observadas en pacientes aquejados de demencia senil, existían dos diferencias importantes con respecto a estos últimos: por un lado, las alteraciones se habían dado en una mujer de sólo 51 años en el momento de empezar los primeros síntomas de la enfermedad; por otro lado, los cambios patológicos apreciables en el cerebro de Auguste D. eran mucho más impresionantes que los observados previamente en pacientes que sufrían demencia senil.

La presentación en el 37º Congreso de Psiquiatría de Alemania Sudoccidental del caso de Auguste D. apenas suscitó interés en la comunidad científica. El Dr. Alzheimer expuso las alteraciones en el cerebro de la paciente junto con imágenes que había obtenido en su laboratorio de la masiva mortandad celular, de los espesos aglomerados de neurofibrillas enredadas y de la abundancia de placas amiloideas; pero a pesar de la novedad de sus hallazgos, no consiguió llamar la atención de los presentes. Sin desalentarse, entre 1907 y 1908 obtuvo los cerebros de tres pacientes que tenían síntomas muy parecidos a los observados previamente en Auguste D.; y, junto al Dr. Perusini, los seccionó buscando las alteraciones características de la enfermedad. Los resultados de estas nuevas investigaciones fueron publicados en una revista científica en 1909.

Por aquella época, Kraepelin estaba preparando la octava edición de su manual de psiquiatría, e incluyó los descubrimientos de Alzheimer en el capítulo sobre demencias seniles y preseniles, junto con ilustraciones de las alteraciones degenerativas descritas y una conclusión en la cual especulaba sobre donde encajar la nueva enfermedad. Este respaldo de Kraepelin consiguió que la comunidad científica respaldara los hallazgos de Alzheimer, además de que fue la primera vez que se usó la denominación “enfermedad de Alzheimer”, quedando asociado al descubrimiento el nombre de Alzheimer.

Alzheimer publicó la primera exposición completa del caso de Auguste D. en 1911 en un manuscrito en el que también se describía a otro paciente, Johann F., que había sido ingresado en Munich con síntomas muy parecidos a los observados en Auguste D.; aunque tras la autopsia cerebral posterior a la muerte del paciente se descubrió que su cerebro, aunque exhibía las típicas placas amiloideas, no presentaba neurofibrillas.

Aunque hoy en día Alzheimer es recordado casi exclusivamente por el descubrimiento de la enfermedad que lleva su nombre, también se le deben contribuciones en el estudio de otras formas de demencia y neuropatías, así como su empeño en que la microscopía fuese aplicada en el estudio de las diferentes disciplinas

psiquiátricas, lo que supuso un paso fundamental para descubrir las alteraciones celulares y moleculares que intervienen en los desórdenes mentales.

4.2. IMPORTANCIA SOCIO-SANITARIA

Debido al envejecimiento progresivo de la población de los países desarrollados, el incremento de casos Enfermedad de Alzheimer asociado constituye uno de los principales problemas de salud pública; por lo que se ve prevé un incremento muy importante de la prevalencia de este proceso en los próximos años.

Los principales indicadores socio-económicos de esta enfermedad en los Estados Unidos, que se listan a continuación, muestran su importancia socio-sanitaria:

- 4 millones de pacientes
- 14 millones de afectados previstos para el año 2050
- 1 de cada 10 personas con 65 años y 1 de cada 2 con 85 años tienen Enfermedad de Alzheimer.
- La mitad de las personas ingresadas en residencias padecen enfermedad de Alzheimer
- Gasto en investigación de 500 millones de dólares
- Se estima que los costos directos e indirectos de la atención a los pacientes de Enfermedad de Alzheimer ascienden en los estados Unidos 100.000 millones de dólares.
- Los costes mundiales de la demencia superaron en 1% del PIB mundial en 2010, situándose en 604.000 millones de dolares.

El aumento en el número de personas con demencia senil se debe a la conjunción de tres factores:

- Asociación demencia-edad
- Envejecimiento de la sociedad
- Aparición de tratamientos médicos que alargan la supervivencia de pacientes con demencia pero no son capaces de curar esta enfermedad.

Las sociedades desarrolladas han experimentado un aumento sin precedentes en la historia de la Humanidad de su esperanza de vida, habiéndose prácticamente duplicado en los últimos cien años. En la actualidad, el segmento de la pirámide de población que más se expande es el correspondiente a los mayores de 75 años, mientras que la base se reduce drásticamente por la caída de la natalidad. Este incremento de la esperanza de vida en los países desarrollados, iniciado en el siglo XX, se corresponde

con el retroceso de las enfermedades infecciosas: las enfermedades crónicas y degenerativas han sustituido a las enfermedades infecciosas y parasitarias.

En nuestro país, la situación socio-sanitaria es similar. En 1994 existían en España más de 300.000 personas afectadas por esta enfermedad, que constituye la cuarta causa de muerte en los países occidentales, precedida sólo por la cardiopatía isquémica, el cáncer, y la enfermedad cardiovascular. Mediante extrapolación de estimaciones, la cifra de personas afectadas de Enfermedad de Alzheimer se duplicará en 2021.

Actualmente, se considera la demencia como la tercera enfermedad más costosa, sólo por detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Particularmente, la EA tiene una prevalencia media en España de entre el 2.2 - 6% de la población mayor de 64 años, generando unos costes tanto directos como indirectos que afectan no sólo al paciente, sino al conjunto de la sociedad.

Asimismo, se pueden dividir los costes que conlleva la EA en tres tipos: directos, indirectos e intangibles:

Costes directos:

- Tratamientos farmacológicos
- Cuidados médicos (hospitalización, visitas médicas al domicilio...)
- Adaptación del entorno
- Cuidadores profesionales
- Residencias

Costes indirectos:

- Pérdida productiva de paciente y sus familiares

Costes intangibles

- Calidad de vida en pacientes y cuidadores
- Aspectos emocionales y psicológicos

En España, el coste medio anual por paciente se estima en torno a 19.000 €. El tipo de cuidado que necesita un paciente con una enfermedad discapacitante como el Alzheimer, determinan en mayor o menor medida el gasto sanitario necesario, que se extiende tanto al propio paciente como a los familiares encargados de su cuidado. Este gasto crece de forma exponencial con el avance de la enfermedad, por lo que las terapias encaminadas a ralentizar (e incluso detener) la progresión de la EA pueden

repercutir significativamente en los costes de la misma. Detectar la enfermedad en un estadio temprano es de vital importancia para ello.

Se estima que en nuestro país, del medio millón de pacientes de EA sólo reciben tratamiento un 10%. A pesar de los grandes avances en la investigación y comprensión de la enfermedad, existen un gran número de enfermos de Alzheimer en estadios avanzados para los cuales no existe medicación adecuada.

4.3. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia es el origen o causa del desarrollo de una patología. Por el momento no se conoce la causa de la enfermedad de Alzheimer, por lo que la aproximación a la etiopatogenia de esta enfermedad proviene de los hallazgos de estudios epidemiológicos y de casos y controles. Basados en estos hallazgos y en estudios de prevalencia, se han comenzado a identificar algunos factores de riesgo:

- Edad: es el factor de riesgo más importante.
- Sexo: la mujer presenta más riesgo de sufrir EA que el hombre.
- Antecedente de traumatismo craneal: el traumatismo de cráneo con pérdida de conocimiento o los microtraumatismos repetidos (caso de los boxeadores) presentan un riesgo relativo para desarrollar EA dos a tres veces mayor que la población general.
- Hipertensión arterial.
- Existencia de antecedentes familiares de esta enfermedad: la presencia de un antecedente de EA en pacientes directos incrementa hasta cuatro veces el riesgo de padecerla
- Incremento plasmático de mercurio: se ha encontrado una correlación significativa entre la concentración de mercurio plasmático y los niveles de péptido beta amiloide.
- Bajo nivel educativo: es un factor de riesgo tanto para la EA como para la demencia vascular. La base biológica es un menor desarrollo sináptico, que protegería (o al menos retardaría) de la aparición de los primeros síntomas.

Existen otros factores que han demostrado tener un efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad:

- Ingesta de antiinflamatorios o antioxidantes (-)
- Terapia sustitutiva con estrógenos en la menopausia

En cuanto al consumo de tabaco, algunos estudios han presentado una relación inversa entre su consumo y el desarrollo de EA, mientras que otros estudios afirman lo contrario, al colaborar el tabaquismo en el envejecimiento celular

La edad es un factor de riesgo para desarrollar Enfermedad de Alzheimer, pero lo es también para desarrollar otras demencias degenerativas como la demencia multiinfarto, o procesos neurodegenerativos sin demencia como la enfermedad de Parkinson. Hasta la fecha sólo existen especulaciones sobre el mecanismo por el que se desencadena la EA a determinada edad: la clave podría encontrarse en la disminución asociada al envejecimiento de adenosintrifosfato (ATP), una molécula empleada para el almacenamiento de energía. En el cerebro de los ancianos el ATP mengua, por lo que las neuronas (las cuales necesitan más que otras células) podrían verse incapaces de restablecer su equilibrio y defenderse de los péptidos neurotóxicos.

4.3.1. Genética y anatomía patológica de la enfermedad de Alzheimer

Aunque el factor de riesgo más importante relacionado con la EA es el envejecimiento, el segundo factor de riesgo es la historia familiar de la enfermedad. Los estudios epidemiológicos señalan que una persona con una familiar de primer grado afectado por la enfermedad tiene de dos a tres veces más probabilidades de sufrir EA.

Tres son los factores que hacen que la genética tenga una importancia principal en la Enfermedad de Alzheimer. De una parte está el interés creciente de la población por conocer de una manera lo más exacta posible el riesgo de padecer Alzheimer en función de la existencia de antecedentes familiares de esta enfermedad. En segundo lugar, los avances de la biología molecular y de la genética han permitido, mediante el estudio genético de familias con EA, el conocimiento de genes codificadores de proteínas implicadas en la génesis de la Enfermedad de Alzheimer. Finalmente, la construcción de ratones transgénicos ha permitido disponer de modelos animales en los que buscar mecanismos patogénicos o ensayar nuevos tratamientos.

Dentro de la EA se pueden diferenciar tres tipos de enfermos, cada uno de ellos con una causa genética distinta de origen de la enfermedad. El más pequeño de estos grupos (menos de un 1% de los pacientes) lo forman enfermos de Síndrome de Down. Al tener una copia extra del cromosoma 21, cromosoma en el que se encuentra el gen que codifica la proteína precursora del amiloide, fabrican más, y la acumulación neurotóxica del fragmento A β 1-42 aparece mucho antes. A los cincuenta años, todas las personas con Síndrome de Down comienzan o han comenzado a desarrollar las placas y ovillos neurofibrilares característicos de la EA.

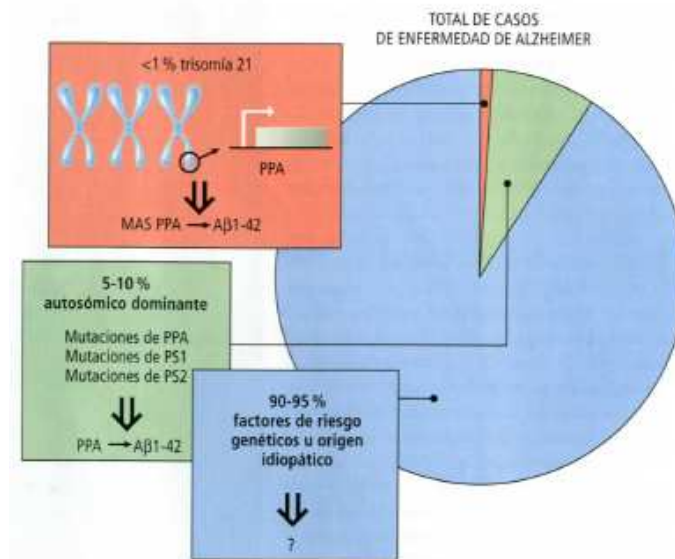


Fig.18: Distribución de factores causantes de EA

Otro de los grupos de enfermos de EA engloba a aquellos pacientes que han heredado alguna de las tres mutaciones genéticas dominantes que se asocian con un inicio precoz de la enfermedad, que suele aparecer entre los cincuenta y los sesenta años. Existen tres genes asociados a formas autosómicas dominantes de la EA: el gen que codifica la proteína precursora del amiloide (PPA), localizado en el cromosoma 21 y los genes de las presenilinas (PSEN1 y PSEN2), localizados en genes 14 y 1 respectivamente. Algunos estudios apuntan a que determinadas mutaciones en estos dos últimos genes convierten a las células nerviosas en células más proclives a la apoptosis (muerte celular).

Por último, entre un 90 y un 95 % de los casos de EA la enfermedad aparece a edades avanzadas, debiéndose ésta tanto a factores de riesgo no establecidos como a la presencia de genes de riesgo. Hasta hoy, el único gen que se ha relacionado de forma fehaciente con la EA de aparición tardía es el que codifica la apolipoproteína E (APOE). Este gen (cuyas siglas son ApoE) está localizado en el cromosoma 19, y codifica tres alelos principales ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$), diferenciándose entre ellos por la sustitución de un aminoácido en las posiciones 112 y 158. Numerosos estudios han demostrado que las personas con APOE- $\epsilon 4$ acumulan mayores depósitos de proteína beta amiloide, menores con $\epsilon 3$ y los más bajos con $\epsilon 2$.

Las mutaciones en la APP y presenilinas son determinísticas; esto es, siempre que el sujeto es portador de la mutación va a padecer la enfermedad al llegar a la edad de inicio de la misma. En cambio, los polimorfismos de APOE se comportan como probabilísticos, lo que quiere decir que aumentan la probabilidad de padecer la

enfermedad, aunque hay sujetos portadores de un genotipo de riesgo (ApoE $\epsilon 4$) que viven más de 90 años sin haber desarrollado la enfermedad. La edad de aparición de la EA va a ser diferente según la mutación presente.

La genética molecular ha permitido explicar en parte la influencia de la herencia. Al no existir diferencias entre la Enfermedad de Alzheimer esporádica y las formas familiares, los descubrimientos genéticos de las formas familiares pueden aplicarse a las formas esporádicas, mucho más frecuentes. Esto ha hecho que se investiguen las formas hereditarias y que mediante técnicas de análisis de ligamiento se haya podido localizar y después aislar genes implicados en la Enfermedad de Alzheimer.

Existen media docena de circunstancias genéticas que desencadenan la enfermedad, y probablemente otras más que aún no se conocen, conduciendo todas ellas a una misma patología molecular: la formación de agregados con un plegamiento anómalo de fragmentos de una proteína normal (la PPA). En situaciones normales, la PPA se fragmenta en péptidos en tres sitios específicos por la acción de sendas enzimas secretasas: alfa, beta y gamma.

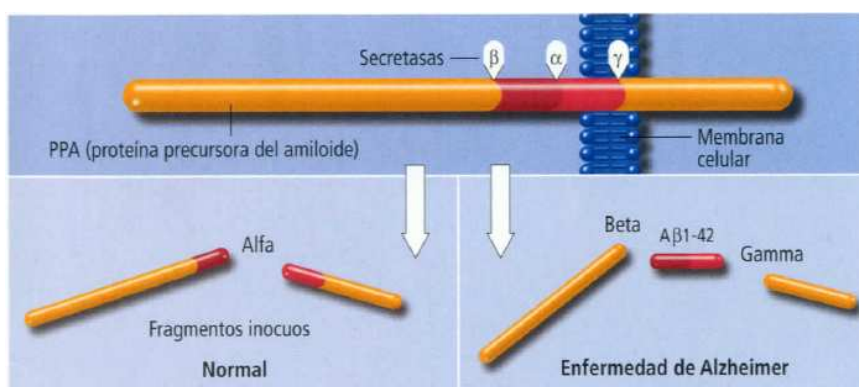


Fig.19: Fragmentación normal y anómala de la proteína PPA

En los cerebros normales y jóvenes, la proteína PPA que atraviesa la membrana celular es fragmentada en sitios funcionales, pero en los cerebros con EA se altera su degradación, sin haberse encontrado aún una explicación definitiva para la modificación de la actividad relativa de las tres proteasas intervinientes (las proteasas son enzimas encargadas de fragmentar otras proteínas). Los estudios realizados por el Dr. Dennis Selkoe, de la Universidad de Harvard han demostrado que en los pacientes de EA las β - y γ - secretasas se vuelven más activas, mientras que la α -secretasa se vuelve más inactiva. Estos dos procesos combinados dan lugar a una superproducción anormal del péptido A β 1-42. Una vez fuera de la célula, este péptido adopta un plegamiento laminar con tendencia a la agregación y propiedades neurotóxicas.

Recientemente se ha desarrollado un modelo molecular que explica la neurotoxicidad del péptido A β , así como la relación entre toxicidad extracelular y daño intracelular. La clave de este modelo es la asociación entre agregados del péptido A β y determinados canales iónicos de la membrana celular. Estos canales se abren en presencia del neurotransmisor glutamato y de un análogo artificial de éste llamado AMPA. No todos los canales regulados por glutamato se abren en presencia de AMPA; existen otros canales que sólo están regulados por glutamato y no se ven afectados por el péptido A β .

En presencia del péptido A β , los canales iónicos regulados tanto por glutamato como por AMPA permanecen abiertos quedándose bloqueados, y permitiendo la entrada de iones de calcio en la célula, lo que termina en la muerte celular. Un argumento que sustenta esta hipótesis es que los canales específicos de AMPA sólo se encuentran en las áreas cerebrales afectadas por la EA.

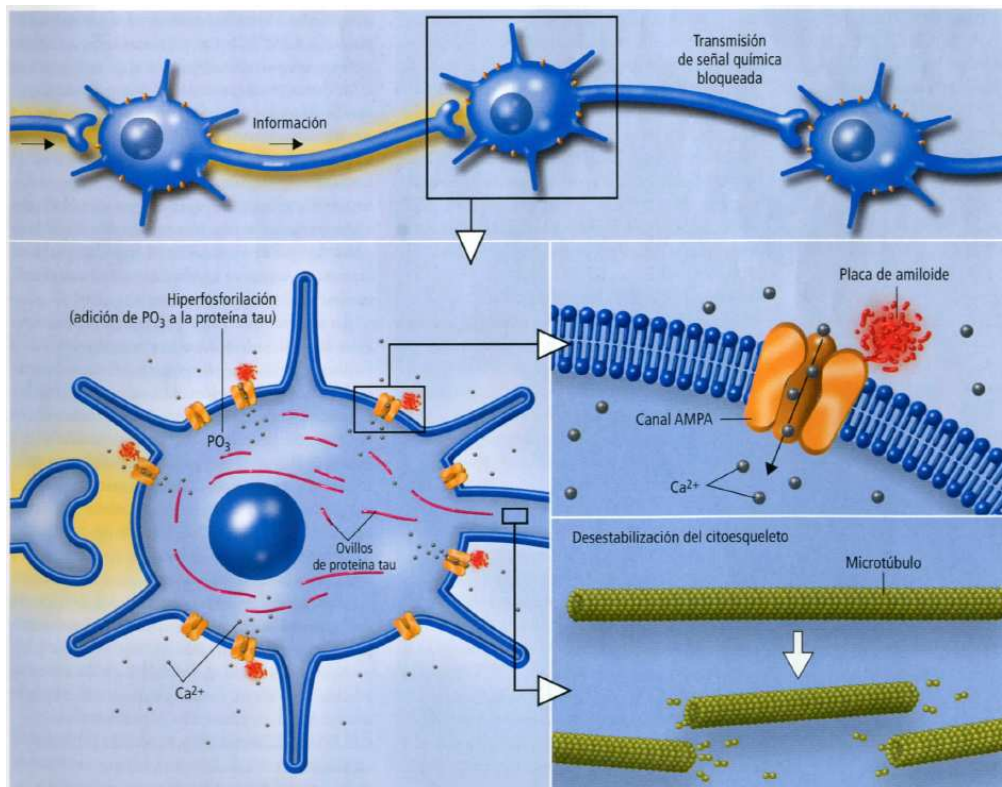


Fig.20: Funcionamiento anómalo de los canales AMPA

Los niveles de iones Ca²⁺ regulan muchos de los sistemas intracelulares (liberación de neurotransmisores, funcionamiento de las mitocondrias...), por lo que su regulación se lleva a cabo de forma muy precisa. Al mantenerse los canales de AMPA abiertos durante un tiempo prolongado, los niveles de calcio en el interior de la célula aumentan alterando la liberación de neurotransmisores e impidiendo que la neurona

responda a los estímulos que recibe, lo que lleva a una situación de bloqueo del flujo cerebral de información. Esto provoca defectos cognitivos, especialmente en la corteza cerebral y el hipocampo, dos regiones relacionadas con la memoria y el pensamiento crítico.

La alteración en la regulación de los niveles de iones de calcio podría estar detrás de la formación de los ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas, ya que la concentración de calcio suele hiperactivar a las quinasas, enzimas que modifican otras proteínas mediante la adición de un grupo fosfato inorgánico (proceso llamado fosforilación), y causantes de la excesiva anexión de fosfato a la proteína tau. La hiperfosforilación de la proteína tau impide que ésta realice su función: estabilizar los microtúbulos que proporcionan integridad estructural a la célula, lo que junto a la entrada masiva de calcio termina en la muerte de la célula.

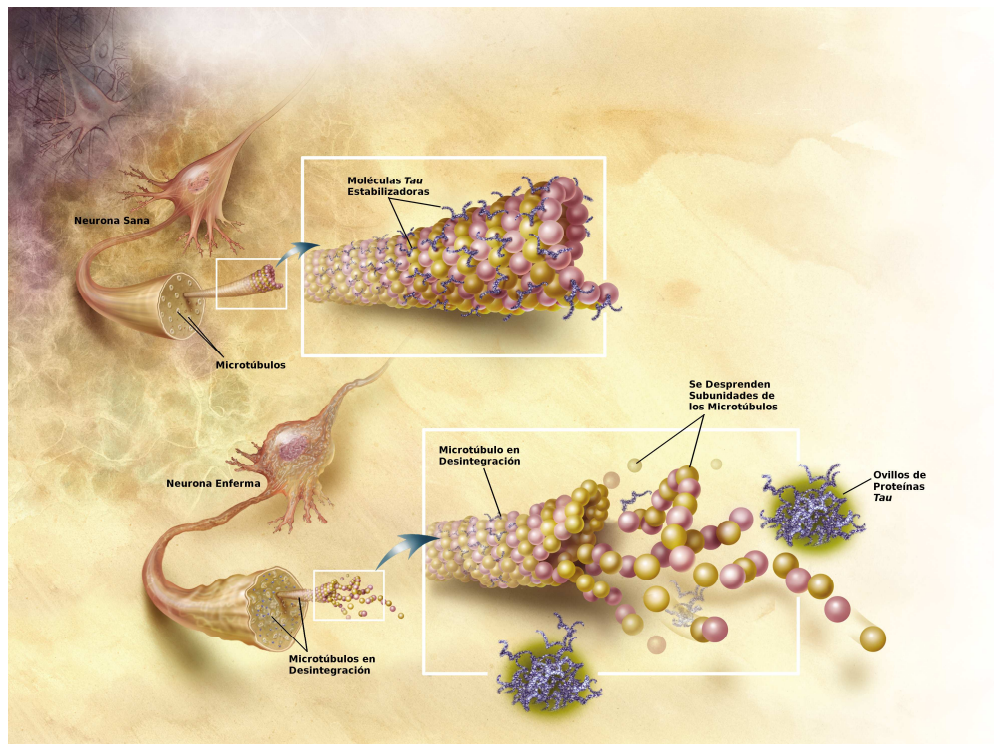


Fig.21: Hiperfosforilación de la proteína tau

Desde un punto de vista anatomopatológico, las lesiones fundamentales en la EA son las placas seniles y la degeneración neurofibrilar, junto la pérdida neuronal secundaria a estas alteraciones (el cerebro de los pacientes se atrofia con la consiguiente pérdida de peso y disminución de la superficie de las circunvoluciones). Además, existen otras lesiones microscópicas de importancia secundaria como la degeneración granulovacuolar de las neuronas, los cuerpos de Hirano o el depósito de amiloide en la

pared de los vasos de pequeño y mediano calibre de las leptomeninges y la corteza o angiopatía amiloide.

Las placas seniles son acúmulos extracelulares de proteínas, constituidos por una proteína fundamental ($A\beta$) y otras proteínas menos constantes o en menor concentración. Según características tintoriales o morfológicas, se distinguen dos tipos de placas: placas difusas y placas neuríticas. Las placas difusas son depósitos de material amiloide no fibrilar. Se asocian a envejecimiento normal y se considera que no son tóxicas sobre las células del sistema nervioso. Por el contrario, las placas neuríticas están constituidas por proteínas $A\beta$ de 40 y 42 aminoácidos y presentan una estructura fibrilar. A su vez, las placas neuríticas pueden diferenciarse en placas primitivas y placas clásicas según su grado de evolución. Las placas primitivas están constituidas por un núcleo de material amiloide y una serie de neuritas (prolongaciones nerviosas) distróficas que las atraviesan. Las placas clásicas presentan una estructura similar a las placas primitivas pero asocian una corona de astrocitos y microglías que las rodean.

Los resultados de las investigaciones llevadas a cabo por varios laboratorios apuntan a que los depósitos difusos de amiloide beta preceden a la neuropatología del Alzheimer, siendo lo más probable que una parte minoritaria de los depósitos de difusos de proteína beta evolucionen de forma progresiva hasta afectar a las neuritas y glías adyacentes convirtiéndose en placas neuríticas, adquiriendo el amiloide beta una conformación fibrilar.

La degeneración neurofibrilar u ovillos neurofibrilares está formada por agregados intracelulares de proteína Tau anormalmente fosforilada. Ésta proteína estabiliza los microtúbulos en el axón de las neuronas, los cuáles constituyen el armazón y la red de transporte celular. En la EA, las proteínas Tau se sobrecargan con grupos fosfato debido a la acción de las quinasas (enzimas que transfieren grupos fosfato), lo que conlleva que se desprendan de los microtúbulos y se apilotonen en el interior de la célula originando las fibrillas características. Por último, los microtúbulos se descomponen y el armazón celular se desmorona. La relación entre el número de placas seniles y los ovillos neurofibrilares no es lineal, existiendo variaciones con un gran número de placas seniles y escasos ovillos y viceversa.

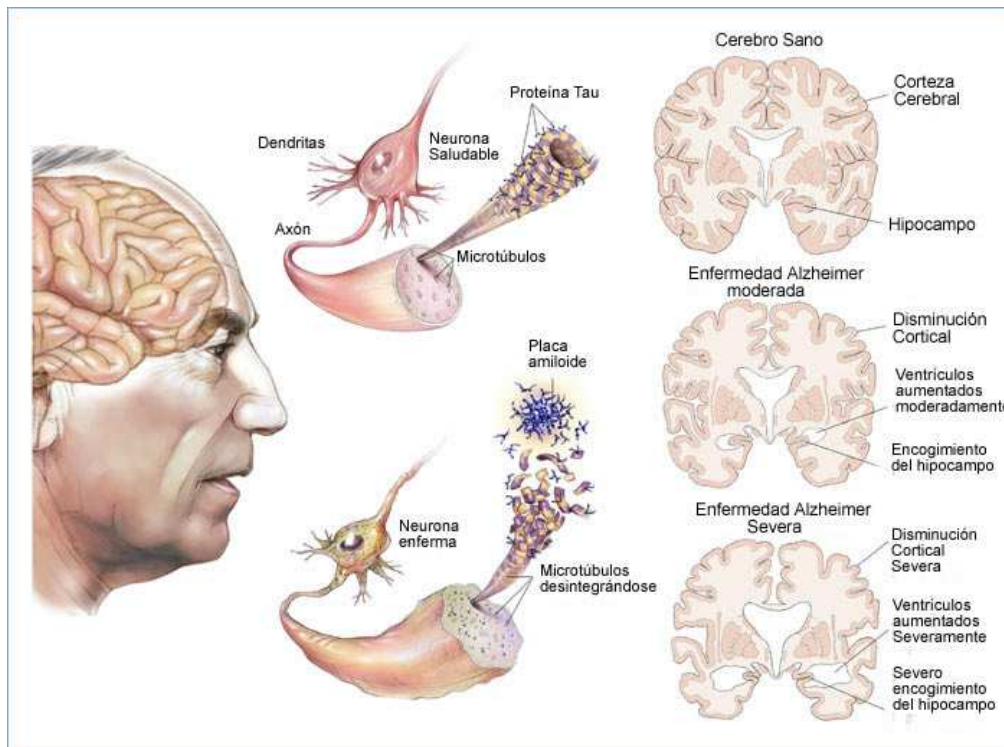


Fig.22: Evolución de la degeneración neuronal y de la EA

Las alteraciones anatómicas de la Enfermedad de Alzheimer no se localizan por igual en todo el cerebro ni aparecen al mismo tiempo en todas las zonas afectadas. Los ovillos neurofibrilares aparecen inicialmente en el córtex entorrinal, afectando luego al hipocampo y al núcleo basal de Meynert, y finalmente a las áreas de asociación del neocórtex. Por el contrario, las placas seniles son más precoces y frecuentes en el neocórtex.

Durante años se ha discutido cual de las dos alteraciones, las placas seniles o la degeneración neurofibrilar, era la lesión fundamental de la Enfermedad de Alzheimer y cual era la lesión secundaria, señalándose evidencias a favor de una y otra. La principal evidencia a favor de que la degeneración neurofibrilar fuera la lesión fundamental era que existe una correlación más alta entre número de ovillos neurofibrilares y deterioro cognitivo que en el caso de las placas seniles. Sin embargo, los hallazgos de los últimos años, fundamentalmente de la genética de la Enfermedad de Alzheimer y de las demencias frontales, parecen indicar que es la placa senil la alteración primaria en estos pacientes, sugiriéndose que la alteración fundamental está en el procesamiento de la APP (teoría amiloidogénica o de la cascada de amiloide), siendo la degeneración neurofibrilar un fenómeno secundario. Se habla en este caso de “taupatía secundaria”, frente a procesos en los que la alteraron en la proteína tau es la causa primaria, como en las demencias frontales o la parálisis supranuclear progresiva (taupatías primarias).

4.4. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En contra de lo que pueda esperarse, para el diagnóstico anatomopatológico de la Enfermedad de Alzheimer no basta la existencia de las alteraciones descritas. Ello se debe a que con el envejecimiento es normal la presencia en un cierto grado de estas alteraciones (placas seniles y ovillos neurofibrilares) con lo que las lesiones de la Enfermedad de Alzheimer no siguen un patrón de todo o nada, siendo la cuestión el conocer cuál es en cada caso el número de lesiones necesarias para justificar la presencia de una alteración cognitiva. Por ello, se han planteado diversos criterios diagnósticos con unos determinados puntos de corte. Inicialmente se consideraba la presencia de placas seniles corregidas para la edad del sujeto (criterios de Khachaturian) señalándose como patológico la existencia de 8 ó más placas/mm² para pacientes de 66-75 años y de 15 ó más para pacientes mayores de 75 años, sin considerar el tipo de placa ni la localización. Posteriormente se modificaron estos criterios, señalándose que las placas debían de teñirse mediante tinciones con tinción de Gallyas (tinción de plata que no tiñe las placas difusas), y así mismo que debía considerarse la presencia de degeneración neurofibrilar y sobretodo considerarse que el sujeto presente clínica de demencia (criterios del CERAD). Recientemente se ha señalado que la degeneración neurofibrilar se correlaciona mejor con el grado de demencia del sujeto (Braak y Braak establecieron una gradación en la aparición de los ovillos neurofibrilares, desde el córtex entorrinal al hipocampo y luego al neocórtex). Considerando lo anterior, se han establecido unos nuevos criterios de diagnóstico que aúnan los criterios del CERAD con la clasificación que establecen los Braak, en los criterios del Reagan Institute.

Un diagnóstico precoz y certero de la enfermedad es esencial para permitir asesorar al paciente y a sus familiares sobre el curso y pronóstico de la enfermedad y para proveer al paciente de la oportunidad de participar en la planificación financiera y legal mientras que su capacidad de decisión se encuentre todavía preservada. Además, a medida que comiencen a aparecer tratamientos más efectivos de este proceso, la detección precoz de la enfermedad será todavía más necesaria por las evidencias que existen a favor de que los tratamientos sólo son efectivos antes de que se hayan establecido los déficits cognitivos.

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer reside fundamentalmente en el examen clínico. Las variaciones en este diagnóstico existentes años atrás llevaron a su normalización mediante el uso de criterios estandarizados. La corriente actual es que la enfermedad de Alzheimer no es un diagnóstico de exclusión, sino que existe una capacidad para realizar este diagnóstico con seguridad en base a criterios de inclusión y exclusión. Los criterios NINCDS-ADRDA (siglas correspondientes a la comisión creada para generar los criterios diagnósticos formada por el National Institute of

Neurological, Communicative Disorders and Stroke y la Alheimere Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) proveen tres niveles de seguridad diagnóstica:

1. Enfermedad de Alzheimer definida: cuando existe un cuadro clínico apropiado de demencia y confirmación mediante autopsia o biopsia, al que recientemente se ha añadido la existencia de una mutación en el gen de la APP o las presenilinas.
2. Enfermedad de Alzheimer probable: es el diagnóstico que se realiza habitualmente cuando hay una historia clínica característica y se excluyen otros procesos con la exploración y los datos de laboratorio.
3. Enfermedad de Alzheimer posible: cuando la demencia presenta datos de atipicidad para la Enfermedad de Alzheimer, como pueden ser la alteración precoz en el habla o si existe otro proceso demenciante, aunque se piense que la enfermedad de Alzheimer es la causa principal de la existencia.

La precisión diagnóstica (tanto por ciento de sujetos diagnosticados clínicamente en los que luego se confirma mediante autopsia la enfermedad de Alzheimer) de los criterios NINCDS-ADRDA de enfermedad de Alzheimer probable es del 85-90%. La principal limitación de estos criterios es la menor sensibilidad que presentan para el diagnóstico en los estadios más precoces de la enfermedad.

Dado que la demencia representa un declinar desde un nivel cognitivo previo más alto, es esencial preguntar sobre la capacidad cognitiva previa del paciente y como ésta ha ido cambiando. Al no existir por el momento ninguna prueba complementaria capaz de realizar por sí misma el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer, en la práctica clínica este diagnóstico es de inclusión y exclusión, y pueden considerarse 3 fases en él:

1. Una primera fase clínica en la cual mediante la anámnesis se constata la presencia de síntomas de demencia.
2. Una segunda fase de exploración neurológica en la que se constatan las alteraciones clínicas referidas, examinándose la memoria, el lenguaje, la orientación, cálculo, introspección, juicio y capacidades visuo-espaciales y se descarta la presencia de signos que excluyen la enfermedad de Alzheimer y apuntan hacia otras enfermedades.

3. La tercera fase consiste en la realización de exploraciones complementarias como las determinaciones analíticas estandarizadas para el diagnóstico de la demencia y las pruebas de imagen.

Las pruebas de imagen para el diagnóstico de la demencia senil son la resonancia magnética cerebral, la tomografía axial computerizada y las técnicas de medicina nuclear. La resonancia magnética craneal permite excluir causas de deterioro cognitivo (tumores, alteraciones vasculares, lesiones de la sustancia blanca, alteraciones del sistema ventricular) siendo la prueba de mayor capacidad diagnóstica en este proceso. En pacientes con enfermedad de Alzheimer se detecta mediante resonancia magnética la existencia de atrofia cortical y subcortical en mayor o menor grado. En centros especializados y en el contexto de investigaciones sobre el Alzheimer, se ha utilizado para su diagnóstico estudios de resonancia magnética más sofisticados como la detección del grado de atrofia del hipocampo en determinaciones seriadas a lo largo de meses, o la existencia de alteraciones en la resonancia magnética funcional, que mide los cambios de flujo cerebral durante la realización de tareas que implican áreas de corteza cerebral afectadas.

Sin embargo, la realización de la resonancia magnética cerebral para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer presenta importantes inconvenientes al tratarse de una exploración de alto coste y que además exige la colaboración del enfermo, lo que puede resultar complicado en el caso de pacientes con demencia, por lo que esta prueba se limita de momento al estudio de determinados casos que exigen mayor precisión en el diagnóstico. Por ello, la principal prueba de imagen en el estudio de la enfermedad de Alzheimer es actualmente la tomografía axial computerizada. Esta prueba tiene un coste menor así como un tiempo de realización inferior, y permite excluir en la mayoría de los casos las lesiones citadas.

Además, es preciso considerar en este apartado la utilidad del EEG (electroencefalograma) para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. En esta enfermedad, el EEG es normal o se encuentra un trazo difuso más lento a medida que progresa la enfermedad. Sin embargo, existe un amplio solapamiento entre sujetos normales y con enfermedad de Alzheimer, lo que invalida su uso como medio de diagnóstico. La otra técnica neurofisiológica que se utiliza en la evaluación de los pacientes con esta enfermedad es la P300. La P300 es el potencial evocado que aparece después de un estímulo infrecuente. Generalmente se realiza estimulando al sujeto mediante un ruido común y aleatoriamente se le intercala otro ruido diferente. Con un electrodo en el cuero cabelludo sobre la región parietal y tomando como referencia para el otro electrodo la oreja, se puede detectar un potencial evocado alrededor de los 300 milisegundos después de emitir el ruido raro. Este potencial se retrasa y disminuye de

voltaje en sujetos con enfermedad de Alzheimer, lo que se ha utilizado para su diagnóstico. En nuestro caso, en lugar de potenciales evocados auditivos como el descrito anteriormente, usaremos potenciales evocados olfativos dispensados a través del olfatómetro diseñado.

4.5. ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer viven como promedio 8 años tras el diagnóstico de la enfermedad, aunque algunos pueden vivir hasta 20 años después de diagnosticárseles la enfermedad. Con el fin de ayudar a entender los cambios que ocurren según avanza la enfermedad, la enfermedad de Alzheimer se divide en tres etapas: inicial, intermedia y avanzada. No obstante, es importante recordar que la evolución de los síntomas difiere de una persona a otra, y que cada etapa se desarrolla gradualmente a lo largo de varios años. Además, no es extraño que dentro de una misma etapa el paciente tenga unos días mejores que otros.

A continuación se resumen los síntomas más frecuentes en cada etapa:

Etapas inicial

- Dificultad para recordar hechos y conversaciones recientes
- Dificultad para recordar el mes o el día de la semana
- Pérdida de la capacidad para manejar dinero
- Apatía general y alejamiento de las relaciones sociales
- Dificultad para cocinar e ir de compras
- Errores de juicio, dificultad para tomar decisiones apropiadas
- Tendencia a perder las cosas
- Posible desorientación en entornos conocidos

Etapas intermedia

- Surgen conductas problemáticas:
 - Ira, suspicacia, reacciones desproporcionadas, paranoia
 - Deambulación o vagabundeo
 - Repetición de las mismas preguntas o frases
 - Agitación o inquietud cuando comienza a atardecer
 - Temor a bañarse
 - Alucinaciones
 - Problemas para comer
 - Incontinencia
 - Acumulación y ocultamiento de sus pertenencias
 - Conducta sexual inapropiada

- Comportamiento violento

- Necesidad de ayuda a la hora de vestirse
- Pérdida de la capacidad de lectura y escritura
- Pérdida de la coordinación
- Necesidad de atención las 24 horas del día
- Problemas de localización espacial

Etapas avanzadas

- Incapacidad para comunicarse
- Incapacidad para reconocer personas, lugares y cosas
- Pérdida de la capacidad de caminar
- Pérdida de la capacidad de sonreír
- Pérdida de peso
- Incontinencia
- Es posible que se le contraigan los músculos
- Convulsiones
- Puede mostrar la necesidad de chupar cosas
- Puede perder la capacidad de tragar
- No le es posible participar de su cuidado personal

5. ESTADO DE LA CUESTIÓN

La primera aplicación de las técnicas EEG para la evaluación de la percepción del olor se le atribuyen al doctor Moncrieff por un estudio realizado en 1962. Moncrieff fue capaz de grabar las lecturas de EEG en un experimento en el que se presentaban diferentes estímulos olorosos a determinados pacientes, los cuales se reclinaban con los ojos cerrados y se les ordenaba oler una serie de bolas de algodón dispuestas a la altura de los orificios nasales, e impregnadas con olores como perfumes florales, cebolletas frescas, canela o butanol. Los resultados del experimento de Moncrieff mostraban un detrimento en la actividad alpha cerebral durante la presentación de esta variedad de olores, sugiriendo un incremento de la actividad cognitiva del paciente.

Posteriormente a este primer experimento se realizaron otros en los que el olor era presentado al paciente en sustancias confinadas en tarros. Estos experimentos tenían la ventaja de ser bastante sencillos de realizar, y la desventaja de ser muy propensos a producir sesgos debido a la forma de presentación del estímulo, ya que generaba señales visuales y auditivas que se sumaban a las olfatorias y anulaban por tanto la objetividad del experimento.

Imaginemos una prueba en la que se presentan al sujeto varias muestras, tanto olorizadas como no olorizadas, contenidas en tarros o probetas. Al acercarse cualquiera de éstos al orificio nasal surge el primer problema, ya que el paciente está siendo estimulado por medios visuales y auditivos. Además, en el momento de presentar al paciente una muestra no olorizada, éste pretenderá buscar un olor no percibido alterando su respiración e incrementando su atención al canal olfativo, produciéndose de este modo una desincronización total en las lecturas de EEG. Se sabe que las pautas respiratorias tienen importantes efectos en la actividad EEG y tienden a producir un incremento en la actividad alpha. Por ejemplo, es difícil argumentar que un olor agradable produce un aumento de actividad alpha, mientras que otro menos agradable no lo hace, debido al cambio de pauta respiratoria que induce un olor agradable (inspiraciones más largas y profundas) frente a uno desagradable (inspiraciones más cortas).

Otro inconveniente de esta forma de presentación de estímulos olfativos es el hecho de que existan olores latentes imperceptibles en el ambiente que acaben por alterar de algún modo el registro EEG. Frente a la suposición de que una buena ventilación de la sala donde se realizará el experimento serviría para solventar este problema, se ha demostrado que numerosas sustancias odoríferas pueden adherirse a las paredes, a los materiales empleados en el mobiliario (por ejemplo la madera), o incluso al propio paciente.

Con el paso del tiempo, los científicos han ido desarrollando dispositivos capaces de dispensar una entrega precisa y controlada del olor en tiempos conocidos, reduciendo considerablemente la varianza. De hecho, se pretendía conseguir que el tiempo de respuesta se convirtiera en una variable dependiente. Entre los primeros investigadores en conseguir estímulos precisos junto con registros EEG fue el doctor Finkenzeller (en 1966), quien fue capaz de registrar los potenciales evocados por estímulos olfatorios a diferentes concentraciones.

Existen un par de experimentos que sirvieron de aproximación a lo que actualmente se conoce como el “olfatómetro moderno”, los cuales reseñaremos a continuación.

5.1. EL OLFATÓMETRO DE PULSOS

La primera aproximación al aparato que aquí se pretende diseñar fue el olfatómetro “de pulsos”. Este dispositivo entregaba pulsos de aire olorizados a presión directamente a la nariz del paciente. La desventaja era que con este sistema se favorecía la estimulación táctil de la mucosa olfatoria y por lo tanto los registros EEG quedaban invalidados (excitación del nervio trigémino).

Diseños posteriores se centraron en conseguir una entrega en la que los pulsos de aire se encontrasen “enmascarados” dentro de una corriente constante para evitar de esta forma la estimulación táctil. El primero en conseguirlo fue el doctor Kobal, el cual diseñó un sistema con una línea de vacío que se conectaba de forma rápida y controlada, permitiendo una mezcla del olor con la corriente de aire continua.

Para eliminar completamente la señal auditiva había que conseguir eliminar el sonido producido al conectar la línea de vacío que contiene los olores; para ello se diseñaron sistemas en los que la conexión se realizaba mediante válvulas situadas a suficiente distancia del paciente para que este no pudiera oír su apertura.

5.2. LA CÉLULA DE CRISTAL

La primera referencia con una descripción completa sobre su funcionamiento se da en 1960, en un experimento realizado en el *Instituto de Físicas Técnicas de la Universidad Politécnica de Milán* a petición de la *Clínica Otorrinolaringológica de la Universidad de Milán*. En este experimento se pretendía valorar un fenómeno al que se denominó “persistencia”, el cual medía el intervalo de tiempo entre el fin de la administración de un estímulo oloroso y la desaparición de la sensación producida por

el mismo. Para ello se diseñó un complejo dispositivo compuesto por los siguientes componentes:

- Un sistema de acondicionamiento y limpieza de aire
- Un sistema olorizador
- Una célula de cristal
- Un espirómetro (aparato de medida del volumen de aire inspirado por los pulmones)
- Un rinomanómetro (instrumento para evaluar la resistencia nasal respiratoria)

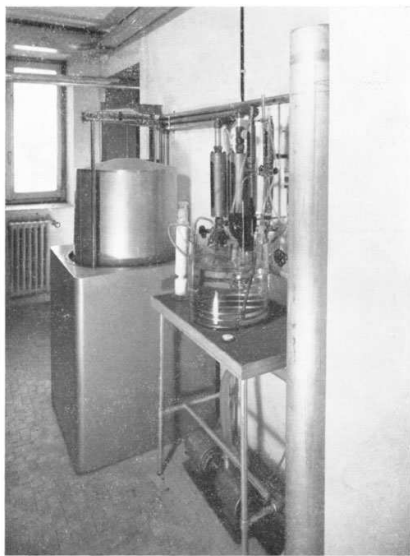


Fig.23: Sistema olorizador



Fig.24: Célula de cristal

Este sistema debía cumplir una serie de características, de las cuales enumeramos a continuación las más relevantes:

- Posibilidad de entrega de una concentración constante y medida de sustancia olorosa
- Suministro del estímulo en condiciones tan naturales como sea posible
- Posibilidad de cambiar de un tipo de estimulación a otra en el intervalo entre una inspiración y la siguiente
- Posibilidad de operación olfatométrica y rinométrica simultánea
- Posibilidad de estimulación tanto monorrinal como birrinal, con valores iguales cualitativamente y diferentes cuantitativamente para cada orificio nasal

El principio de funcionamiento de este prototipo se detalla a continuación. Se trata de un prototipo relativamente sencillo que incorpora ya un sistema para evitar que el paciente perciba la desagradable sensación de un pulso de aire olorizado.

El aire puro filtrado y con unas condiciones de humedad y temperatura determinadas es administrado por un compresor a un complejo sistema olorizador. Este sistema estaba constituido por tres canales, controlados cada uno de ellos por un caudalímetro de sección variable. Uno de estos canales entregaba aire puro de forma constante, mientras que los otros dos dispensaban aire puro y aire olorizado respectivamente. La preparación de la mezcla se llevaba a cabo con aire saturado en proporciones bien definidas con vapores de líquidos adecuados. Al final de los canales se situaba un depósito distribuidor que permitía controlar la presión. Un selector neumático gestionaba el desvío de la corriente de cualquiera de los dos últimos canales a la salida y enviaba la corriente del primer canal a la célula de cristal, donde se situaba el paciente, recibiendo una mezcla de aire puro y aire olorizado, o bien sólo de aire puro. Para la realización de este experimento se administraba una corriente de aire limpio después de cada estimulación. Previamente al desarrollo del experimento, se llevaron a cabo estudios cuantitativos sobre los valores umbrales de los olores empleados de modo que se pudieran aproximar los valores de descarga de la corriente de aire.

5.3. EL OLFATÓMETRO MODERNO

A partir del modelo de los doctores Kobal Y Hummel (1988) junto con el del doctor Laing (1986), en 1999 un equipo formado por los doctores T.S. Lorig, D.G. Elemen, D.H. Zald y J.V. Pardo diseñó un dispositivo orientado a las nuevas técnicas fMRI (creación de un mapa cerebral mediante una resonancia magnética). Las ventajas de este dispositivo incluían una subida del olor relativamente rápida, un control computerizado y un diseño libre de contaminación.

Un laboratorio donde se realicen pruebas tipo fMRI presenta determinadas condiciones que el olfatómetro debía cumplir:

- Ausencia de materiales metálicos cerca del equipo fMRI
- Control computerizado
- Entrega efectiva de diferentes olores en series aleatorias
- Producción de un estímulo oloroso de duración controlada y variable, dentro de una corriente constante y sin ningún tipo de estimulación secundaria
- Resistencia a la contaminación
- Durabilidad

- Fácil operación, llenado y limpieza
- Bajo coste

Con la excepción de tener que evitar materiales ferrosos, todas estas necesidades son comunes a laboratorios dedicados al estudio de potenciales evocados. El olfatómetro diseñado por el equipo del Dr. Lorig basaba su funcionamiento en una serie de válvulas solenoides de Teflón, controladas por ordenador, que permitían o cerraban el paso de una corriente de aire.

El aire de un compresor usado para cuidados respiratorios caseros (p.ej. apnea del sueño) se hace pasar a través de unos filtros para eliminar de él olores y otras partículas. A continuación, se divide este caudal en ocho canales distintos de aire, cada uno con un caudalímetro a su entrada desde el que regular la cantidad de aire que va a dejar pasar. Siete de estos canales están controlados mediante válvulas tipo solenoide; mientras que el otro está siempre abierto entregando un flujo constante de aire limpio al paciente. Además, el caudal de aire que pase a través de este canal servirá para limpiar continuamente con aire limpio los olores remanentes de estimulaciones anteriores.

En el estado “no activo”, la corriente de aire constante se mezcla con la procedente del canal de control (aire sin olorizar); mientras que en el “estado activo” (administración del estímulo olfativo) el caudal de control se descarga fuera del olfatómetro y el caudal a través de uno de los 6 canales de olor se dirige rápidamente al paciente mediante la apertura de la válvula solenoide correspondiente, mezclándose con la corriente de aire sin olorizar. Después del intervalo de estimulación, el caudal del control es redireccionado al paciente.

De este modo, el caudal dispensado al paciente se mantiene constante en todo momento:

Estado “No Activo: caudal constante + caudal de control

Estado “Activo: caudal constante + caudal olorizado

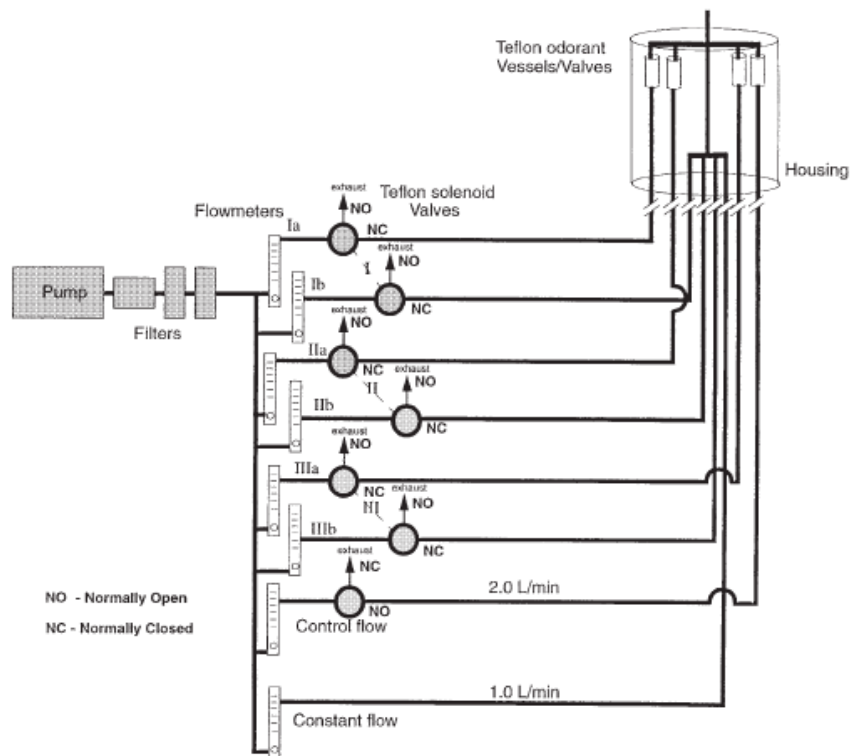
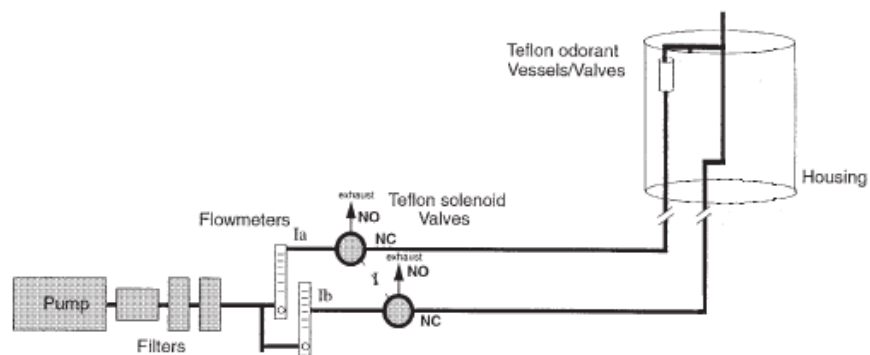


Fig.25: Esquema general del olfatómetro de los doctores Kobal y Hummel

En un estado de funcionamiento normal, se le dispensarían al paciente un caudal de 3 l/min: 1l/min procedente de la corriente de aire constante, y 2 l/min procedentes del caudal de aire olorizado o del de aire neutro, en función de estado (activo/no activo). Cada canal de olor consta de dos caudalímetros y un recipiente con olor, estando conectado a él exclusivamente una de las dos derivaciones del canal, tal y como se muestra en la figura.

ig.
26:
Detalle
de
los



canales dispensadores de flujo olorizado

El caudalímetro A controla la cantidad de aire que pasa sobre el papel impregnado con la sustancia odorífera, mientras que el caudalímetro B controla la

cantidad de aire que se usará en la dilución de la corriente de aire olorizado, de tal modo que se pueda regular su concentración final sin alterar el caudal dispensado al paciente. Por ejemplo, si se quiere reducir la concentración de la corriente de aire olorizado a la mitad y se desea mantener el caudal total de aire en el canal de aire con olor, cada derivación del canal debe ajustarse a 1l/min. Si se desea una concentración del 75%, el canal con olor se ajusta a 1,5 l/min y el canal diluyente a 0,5 l/min.

Los recipientes que contienen el olor son pequeños cilindros de Teflón (16x50mm) modificados para albergar 2 bolas de cristal que actúan a modo de válvulas anti-retorno a ambos extremos del papel odorante. A continuación se encuentra el colector (también de Teflón), conectado a una mascarilla nasal.

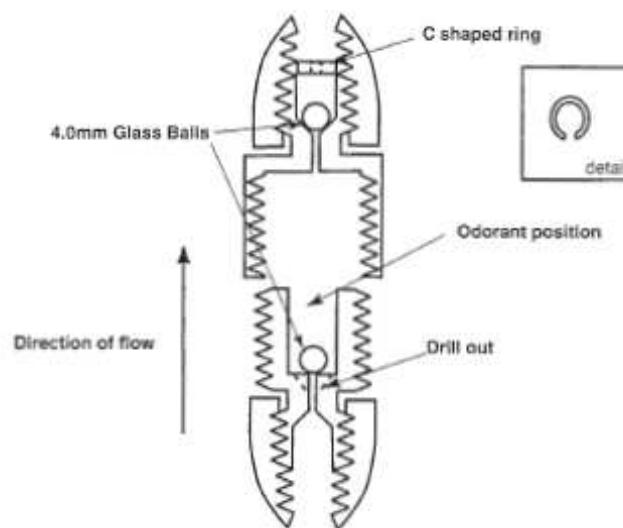


Fig.27: Detalle del recipiente contenedor del papel odorizado. Olfatómetro de Kobal y Hummel

Debido a esta configuración, en la que los recipientes que contienen las sustancias olorosas se encuentran cerca del paciente, se consiguieron tiempos de subida del olor muy pequeños. En un experimento realizado se habla de un tiempo de 163 ms.

Tomando como base el diseño antes mencionado, el laboratorio de neurociencia cognitiva de la Universidad Washington and Lee ha desarrollado un dispositivo similar para investigaciones tipo fMRI. Las diferencias con respecto al olfatómetro anterior son casi inexistentes, aunque en su estudio hacen especial hincapié en las condiciones de mantenimiento del dispositivo.

Según sus datos experimentales se cree oportuno cambiar el papel impregnado cada 100 ensayos, realizando estos a 1 (l/min), con duraciones de 300 ms. Además, se

deberá hacer una limpieza del colector y de los recipientes contenedores del olor después de cada ensayo mediante un limpiador ultrasónico.

Más recientemente, en el año 2000, el centro de fMRIB de la Universidad de Oxford desarrolló un olfatómetro adaptado para realizar ensayos mediante resonancia magnética. Este dispositivo consiste en 8 válvulas controladas por medio de un ordenador que dirigen una corriente de aire medicinal (5 l/min) a través de tubos de Teflón hasta un dispositivo nebulizador que contiene diferentes olores en disolución. La salida de cada nebulizador está conectada a una cámara en la que el aire olorizado procedente de los nebulizadores se mezcla con una corriente de aire medicinal (15 l/min). A la salida de esta cámara se conecta una máscara nasal modificada que se le coloca al paciente durante todo el experimento. Los datos experimentales obtenidos mediante este aparato demostraban que la entrega del estímulo era la adecuada para obtener una activación significativa de las áreas corticales, las cuales se saben están relacionadas con respuestas olfatorias.

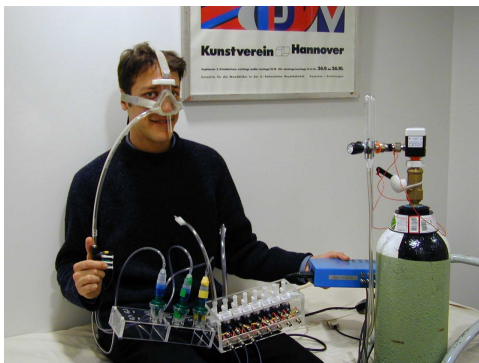


Fig.28: Olfatómetro para investigación fMRI

6. DISEÑO

Una vez revisadas las experiencias y los modelos creados con anterioridad, pasamos a exponer las premisas para un correcto diseño del olfatómetro dentro del marco experimental desarrollado en los capítulos anteriores, así como al dimensionado de los componentes que lo integran. Debido a que el modelo realizado por la Universidad Washington and Lee se ajusta perfectamente a las demandas requeridas, con un diseño sencillo y un presupuesto ajustado, se han utilizado algunas de sus soluciones. Como complemento a este modelo se pretende también dar solución a las demandas del facultativo referentes a la humidificación de la corriente y al control de temperatura. Por lo tanto, se pretende conseguir como fin último una entrega regulada del estímulo oloroso para evocar en el paciente, de forma exclusiva, potenciales evocados olfativos evitando cualquier otro tipo de estimulación simultánea, como por ejemplo la del nervio trigémino.

El estímulo oloroso elegido por el facultativo para este experimento es n-butanol a diferentes concentraciones. Para administrarlo, se va a situar papel impregnado con diferentes concentraciones de n-butanol en unos receptáculos por los que pasará una corriente de aire controlada, pudiendo alternar entre distintos estímulos olfativos a concentraciones variadas.

Los requerimientos a cumplir en el diseño del equipo dispensador de estímulos son los siguientes:

- Entrega del estímulo oloroso en forma de pulsos de duración controlada, dentro de una corriente continua (un mínimo de 3 l/min), para evitar la estimulación táctil de la mucosa olfatoria
- Calentamiento y humidificación de la corriente para garantizar condiciones óptimas en la mucosa
- Eliminación de olores no deseados que alteren las lecturas EEG o fMRI
- Ausencia de materiales metálicos cerca del paciente, y por lo tanto lejos de los dispositivos magnéticos en el caso de experimentación tipo fMRI
- Funcionamiento silencioso, para evitar la estimulación del canal auditivo
- Fácil acceso a los recipientes que contengan el papel en disolución, para cambiarlo cuando se estime que su intensidad ha mermado
- Fácil limpieza, sin necesidad de desmontar por completo el conjunto después de cada experimento
- Conformidad del material utilizado con las normativas médicas vigentes
- Bajo coste, en la medida de lo posible, utilizando material de alta calidad

Básicamente, los componentes o subsistemas necesarios para construir un olfatómetro que cumpla con los requerimientos establecidos son los siguientes:

- Dispositivo compresor: el cual debe garantizar un caudal mínimo de 3 l/min y asegurar no contaminar la muestra de aire suministrada (libre de aceite)
- Dispositivo humidificador-calentador: capaz de regular la humedad relativa y la temperatura de la muestra suministrada
- Sistema de filtrado: necesario para eliminar cualquier resto olor no deseado procedente del ambiente
- Sistema de control: encargado de la regulación tanto del caudal, como de los valores de humedad y temperatura
- Sistema olorizador: debe facilitar una entrega precisa del estímulo en tiempos conocidos y controlados

Por último, como elemento de transmisión del estímulo olfativo, se ha elegido una mascarilla similar a las usadas en los equipos de tratamiento de apnea del sueño, las cuales se pueden conectar a un tubo por el que pasará al aire, e incluso a equipos humidificadores, aunque en nuestro caso esto no será necesario.

A continuación se muestra un esquema de principio de la integración final del equipo:

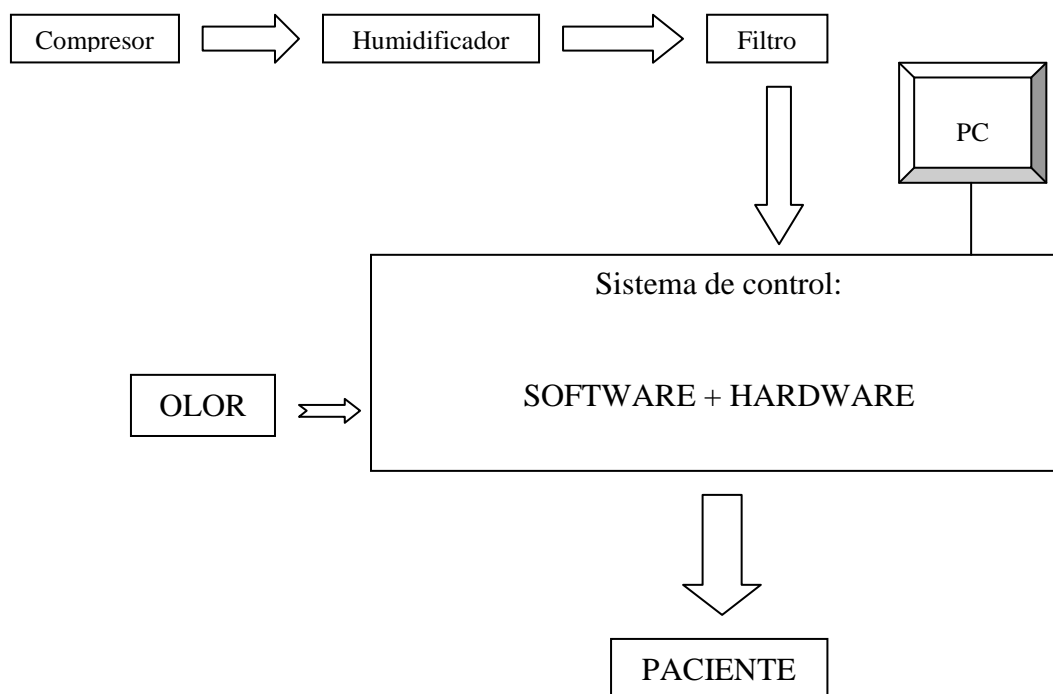


Fig.29: Esquema de principio del olfatómetro proyectado

El aire procedente de un compresor pasa a través de un humidificador-calentador que calienta y aumenta la humedad relativa de la corriente. A continuación, se procede a un filtrado para posteriormente hacer pasar la corriente de aire a través de los recipientes con las muestras de papel olorizadas, dispensando finalmente al paciente el estímulo olfativo correspondiente. Es en la parte relativa al sistema de control donde surgen mayores posibilidades, dependiendo éste en última instancia del paradigma empleado en la realización del experimento (paradigma “oddball”, o cualquiera de sus variantes), el cual es un parámetro a determinar por el equipo investigador encargado de realizar el experimento. En función de la respuesta que se pretenda obtener y de los parámetros cerebrales que se quieran estudiar, se elegirá el modelo de presentación del estímulo olfativo más adecuado.

La corriente de aire proveniente del compresor debe gestionarse de tal forma que pase a través de los diferentes recipientes contenedores de olores, para a continuación mezclar estas corrientes olorizadas con la corriente de aire limpio constante. Por lo tanto, habrá que dividir la corriente procedente del compresor en dos; la primera vía transportará directamente aire inodoro de forma constante al paciente, mientras que la segunda será gestionada de forma tal que se olorce (de forma controlada) con cualquiera de las 6 diluciones de n-butanol preparadas. Para conseguir esto sería ideal reducir el sistema de control de olorización a un sencillo interfaz informático de fácil acceso para el personal sanitario.

A tal efecto existen en el mercado dispositivos capaces de gestionar la apertura o cierre de ciertas válvulas que den acceso al olor deseado. En la siguiente figura se muestra un esquema muy general del trayecto del aire desde que sale del compresor hasta que le es suministrado al paciente:

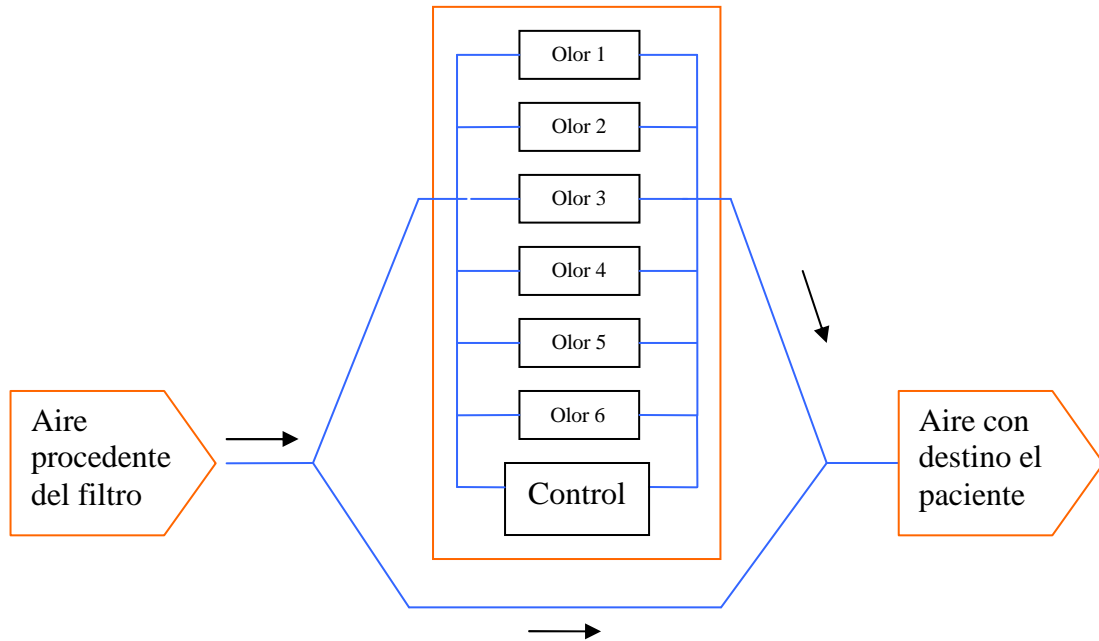


Fig.30: Esquema de olorización

Adicionalmente al control en la olorización, es necesario un control de la temperatura y la humedad relativa tras el humidificador. Para realizar esto se opta por colocar un par de sensores en medido de la corriente conectados a unos dispositivos LED gracias a los cuales se pueda saber con total exactitud las condiciones de funcionamiento; pero todo esto se discutirá más profundamente en el apartado referente al sistema de control.

A continuación, con el objetivo de organizar la parte del diseño, se divide el olfatómetro en cada uno de los subsistemas constituyentes. En cada apartado haremos una pequeña introducción sobre el tipo de componente, sus características, modelos disponibles en el mercado... y finalmente seleccionaremos uno de cara a confeccionar un presupuesto orientativo del conjunto del equipo.

6.1. SISTEMA COMPRESOR

A la hora de elegir el compresor que mejor se ajuste a nuestras necesidades hay que tener en cuenta varios factores: al tratarse de un equipo de uso médico, los más importantes van a ser el ruido, la ausencia de lubricante, las prestaciones generales y los componentes utilizados en su fabricación, así como la conformidad de los mismos con los reglamentos vigentes.

6.1.1. Tipos de compresores

Existen básicamente tres tipos de compresores utilizados en el campo de la medicina: los de paletas, los de diafragma y los de pistón tipo WOB-L.

Los **compresores de paletas** son máquinas de desplazamiento positivo (desplazan un volumen de fluido comprimiéndolo), de un sólo eje y relación de compresión determinada. Un rotor con paletas radiales flotantes se monta excéntricamente dentro de una carcasa cilíndrica, o estator, introduciéndose el aire aspirado en los espacios existentes entre cada dos aletas. Al girar el rotor, el volumen entre éstas va disminuyendo y el aire comprimiéndose hasta llegar a la lumbrera de descarga. Este principio de trabajo se utiliza ampliamente en los motores neumáticos. Los materiales más utilizados en la fabricación de las paletas son el amianto y la fibra de algodón (impregnadas en resinas fenólicas), aunque también se utiliza el aluminio. Este tipo de compresores son generalmente del tipo baño de aceite; sin embargo, para usos médicos se utilizan exentos de aceite y de paletas de bronce o carbón grafitado. Con el tiempo, el desgaste de las mismas genera polvo que se mezcla con el fluido de trabajo, por lo que se deshecha esta opción para evitar la contaminación del aire usado en el experimento.

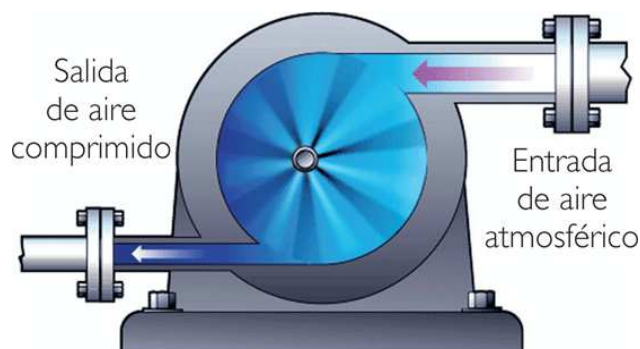


Fig.31: Compresor de paleta

En los **compresores de diafragma**, los gases se comprimen por medio de un diafragma flexible que va sujeto a una cámara poco profunda y se mueve por un mecanismo unido a su centro. Según el modo de accionamiento sobre el diafragma existen 4 subgrupos:

- Compresores de diafragma lineal
- Compresores de diafragma excéntricas
- Compresores de diafragma con rotación
- Compresores de diafragma oscilante

Los compresores de diafragma lineales usan un dispositivo mecánico, magnético o neumático, para producir el desplazamiento lineal de un eje que está a su vez unido al diafragma, permitiendo variar el volumen de la cámara de compresión. En el caso de utilizar un dispositivo magnético, el eje se mueve con la misma frecuencia que la corriente alterna que altera la polaridad del dispositivo. Se trata de modelos de gran duración mecánica, altas prestaciones, y no necesitan lubricante.

Los compresores de diafragma excéntricos consiguen el movimiento del diafragma mediante la presión ejercida por una manivela en movimiento alternativo unido excéntricamente a un motor eléctrico. Son de reducido tamaño y capaces de funcionar en cualquier posición. No necesitan lubricación y ofrecen niveles mínimos de ruido.

Los compresores de diafragma con rotación usan un motor eléctrico, que mediante un eje excéntrico e inclinado (Fig. 36) transforman el movimiento de rotación del eje en un movimiento oscilatorio de un disco en el que están contenidos a su vez varios diafragmas (Fig. 33-35). Este tipo de compresores ofrecen una frecuencia mayor de pulsos, ya que en cada giro del motor trabajan con varios diafragmas. Entre sus cualidades figura su reducido tamaño.



Fig.32: Compresor de Diafragma con Rotación



Fig. 33

Fig. 34

Fig. 35

Fig. 36

Los compresores de diafragma oscilante tienen el mismo accionamiento que los lineales (un dispositivo magnético), pero en este caso el diafragma se mueve mediante la acción de un eje oscilante.

El compresor de pistón WOB-L es mecánicamente una mezcla entre un compresor de pistón típico y uno de diafragma. El funcionamiento es sencillo: un motor eléctrico unido excéntricamente a un eje mediante un disco provoca un movimiento oscilatorio del pistón. Este movimiento oscilatorio característico es debido a la utilización de este disco en lugar de la típica muñequilla existente en los compresores estándar de pistón. Su nombre se debe al nombre en inglés del movimiento oscilatorio (“wobbling”). Para guiar al pistón en su recorrido y garantizar que se selle el hueco cilindro-pistón, el pistón se encuentra dentro de un disco polimérico estriado en la parte de contacto. Los últimos diseños en este tipo de compresores utilizan discos poliméricos que contienen PTFE (politetrafluoroetileno –Teflón-), que producen una mínima fricción y generan relativamente poco calor.

El éxito de este peculiar diseño está en combinar las ventajas de un compresor tradicional de pistón (rendimiento) con las de un compresor de diafragma (tamaño compacto, silencioso y ausencia de lubricante). Actualmente estos dispositivos se utilizan en el campo de la medicina en nebulizadores, aspiradores, concentradores de oxígeno, analizadores de sangre, esterilizadores, etc.



*Fig.37: compresor de pistón WOB-L
oscilante 802 SA*



Fig.38: Compresor diafragma

6.1.2. Selección del compresor

La tabla que se muestra a continuación refleja las prestaciones de los distintos tipos de compresor:

<i>Características</i>	<i>Diafragma oscilante</i>	<i>Diafragma Lineal</i>	<i>Pistón WOB-L</i>
<i>Configuración</i>	<i>Presión y vacío</i>	<i>Presión y vacío</i>	<i>Presión y vacío</i>
<i>Presión máx.</i>	<i>0,3 bar</i>	<i>0,6 bar</i>	<i>7 bar</i>
<i>Caudal libre</i>	<i>10 l/min</i>	<i>20 l/min</i>	<i>40 l/min</i>

Tabla 2: Características de los compresores

De acuerdo con todo lo anterior existen 3 modelos que se ajustan a nuestras demandas y son los siguientes:

1. Compresor de diafragma oscilante 802 SA de la empresa *Schwarzer precision*.

Características:

- Configuración: presión y vacío
- Caudal libre: 10 l/min
- Máx. vacío: 300 mbar
- Máx. presión: 0.3 bar
- Conexión a tubo de 4mm de diámetro interior
- Cabeza de bomba: PA6 ((Poli(imino(I-oxohexametilén)))
- Peso: 1650g
- Elastómero utilizado: CR (Policloropreno)
- Potencia absorbida: 8W
- Voltaje de establecimiento: Corriente alterna y tensión constante.
- Control de calidad de acuerdo con las directivas EN ISO 9001.

Según el fabricante se trata de una bomba particularmente silenciosa, de alta duración, con relación óptima calidad-precio. Este modelo ofrece además la posibilidad de montar un potenciómetro para su regulación.

2. Compresor de diafragma lineal 1020 LI-D de la empresa Schwarzer precision.

Características:

- Configuración: presión
- Caudal libre: 20 l/min.
- Máx. presión: 0.6 bar
- Conexión a tubo de 4 o 6 mm de diámetro interior.
- Cabeza de bomba: PS
- Peso: 1560g
- Elastómero utilizado: EPDM
- Material de la bomba: acero fino
- Potencia absorbida: 30W
- Voltaje de establecimiento: 230V/50Hz
- Control de calidad de acuerdo con las directivas EN ISO 9001.

3. Compresor de pistón tipo WOB-L John Bunn BA 410 (ref: 106-JB0120-13)

Características:

- Configuración : presión
- Presión máx.: 101 psi (6,96 bar)
- Caudal libre : 36 l/min
- Potencia: 1/8 HP
- Peso: 12 lb (5436 g)
- Alimentación: 220VAC/50Hz
- Regulador de presión y manómetro
- Funcionamiento silencioso (48 dBA)



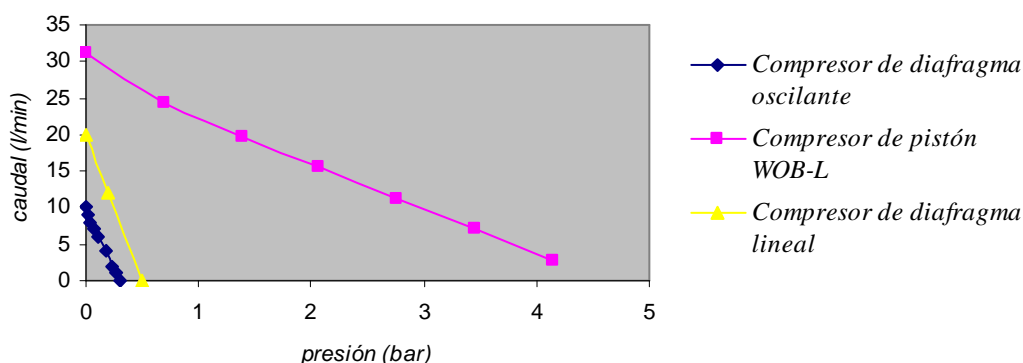
*Fig.39: Compresor diafragma lineal 1020 LI-D
WOB-L*



Fig.40: Compresor de Pistón

En la siguiente gráfica se puede ver un diagrama de de prestaciones comparando las curvas caudal-presión de los tres tipos de compresores comentados anteriormente:

Gráfica 1: Diagrama de prestaciones



Como se puede observar en la gráfica, existe una gran diferencia de rendimiento: mientras que para el modelo WOB-L obtenemos una presión de 4 bares para el caudal deseado en funcionamiento (3 l/min), el compresor de diafragma lineal apenas llega a los 0,4 bares ,y el de diafragma oscilante es incluso menor. Debido a las pérdidas de carga existentes en el circuito y a las presiones necesarias para atravesar los filtros y las válvulas anti-retorno, de las cuales se hablará más adelante, se optado por elegir el compresor de pistón tipo WOB-L. Este compresor puede comprarse en cualquier página dedicada al suministro de material médico por un precio que no supera los 600 \$. En el caso de los compresores de diafragma, el precio de venta es sensiblemente más caro, ya que se trata de equipos cuyas características específicas se configuran a medida del cliente (potenciómetros de regulación, tipo de alimentación, etc....).

El modelo elegido dispone de un regulador de caudal, y unas ventosas de sustentación que evitan la transmisión de las vibraciones al resto del equipo. Además cumple con la normativa americana HCPCS (código E0565) relativa a compresores de uso clínico.

6.2. SISTEMA HUMIDIFICADOR Y CALENTADOR

Para conseguir las condiciones de humedad y temperatura óptimas, se opta por utilizar un humidificador comercial diseñado para actuar conjuntamente con aparatos de tratamiento de la apnea del sueño (se venden independientemente de estos aparatos). Existen varios modelos disponibles en el mercado, sin encontrarse grandes diferencias entre ellos. Cada fabricante diseña un humidificador específico que se acople a su sistema CPAP. A continuación se muestran algunos:



Fig.41: Sistema de humidificación integrado” Everest “



Fig.42: Humidificador-calentador” RemRest”



Fig.43: Sistema CPAP junto con humidificador “REMstar/pro2 “

El modelo elegido es el “H2 Heated Humidifier”, fabricado por la empresa *Respironics* y suministrado en España por *Oximesa, S.L.* Su elección es debida casi en exclusiva a su menor tamaño y a su coste (algo más reducido que el de sus competidores). Básicamente se trata de un cámara de evaporación, donde el aire seco procedente del compresor se mezcla con vapor de agua generado al calentar agua destilada .El kit incorpora gomas de ajuste para los puertos de entrada y salida de la corriente que evitan cualquier pérdida de presión. El dispositivo esta diseñado para acoplarle tubos de 22 mm de diámetro interior tanto a la entrada como a la salida. La alimentación es mediante conexión a la red (100-240V,50/60Hz). El control de temperatura tiene 5 posiciones que permiten variarla de 40 a 65°C (fig.21). El nivel de

humedad relativa obtenido a la salida de la corriente dependerá del caudal suministrado por el compresor y de la temperatura del vapor de agua, pero las especificaciones garantizan un rango de humedad de hasta el 95 %.

El depósito de agua tiene una capacidad de 400 ml; este volumen está pensado para aguantar toda una noche en dispositivos de terapia de apnea del sueño. De este modo aseguramos la posibilidad de poder hacer varios ensayos consecutivos sin tener que desmontar la instalación con cada cambio de paciente.

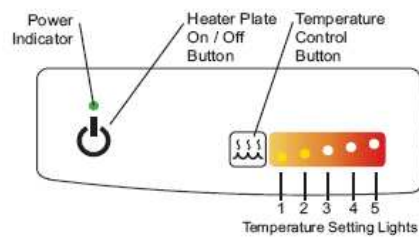


Fig.44: control de humedad y temperatura el humidificador

El humidificador cuenta además con la marca de conformidad CE (CE 0123) siguiendo las Directrices Europeas de Instrumentos Médicos. Las especificaciones se adjuntan en la parte de anexos.



Fig.45: H2 Heated Humidifier

6.3. SISTEMA DE FILTRADO

El aire que respiramos contiene partículas en suspensión y para evitar que esta clase de partículas lleguen al paciente será necesaria la utilización de un filtro; para elegir el adecuado hay que tener en cuenta 3 puntos:

- Tamaño de las partículas a filtrar: las membranas retendrán las partículas iguales o mayores a su tamaño de poro
- Compatibilidad química del filtro con el líquido o gas a filtrar: habrá que considerar las propiedades de resistencia química de todas las partes que estén en contacto con el filtro
- Consideraciones tales como hidrofobia, temperatura, caudal, rendimiento o necesidad de esterilización.

Para el primer punto hay que tener en cuenta la composición del aire que habitualmente respiramos. La concentración de partículas será básicamente función de la zona en la que nos encontremos:

<i>Ambiente</i>	<i>Concentración de polvo mg/m³</i>
<i>Rural</i>	<i>0,04 a 0,045</i>
<i>Barrio periférico</i>	<i>0,05 a 1</i>
<i>Ciudad</i>	<i>0,5 a 2</i>
<i>Zona industrial</i>	<i>0,5 a 5</i>
<i>Calle ciudad</i>	<i>1 a 3</i>
<i>Fábricas</i>	<i>0,5 a 9</i>
<i>Minas</i>	<i>9 a 900</i>

Tabla 3: Concentración de polvo

<i>Tamaño de las partículas (μm)</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<i>0-5</i>	<i>39</i>
<i>5-10</i>	<i>18</i>
<i>10-20</i>	<i>16</i>
<i>20-40</i>	<i>18</i>
<i>40-80</i>	<i>9</i>

Tabla 4: Tamaño de las partículas

Para aclarar los 2 puntos siguientes a continuación se muestran los tipos de filtración y cual de estos se adapta mejor a nuestras necesidades.

6.3.1. Tipos de filtración

La mayoría de las empresas dedicadas a este sector dividen su espectro de productos en 5 grupos: macrofiltración, microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración y ósmosis inversa.

La *macrofiltración* es la categoría más amplia, y engloba desde el filtrado que se puede llevar a cabo en una cantera separando rocas hasta el filtrado en aplicaciones de laboratorio en las que se trabaja con partículas del orden de milímetros. Se denomina macrofiltración cuando las partículas a filtrar superan los 0,05mm.

La *microfiltración* no incluye generalmente materiales disueltos, pero eliminará partículas de entre 0,2 y 10µm. En su mayoría, este tipo de filtros está fabricado con materiales poliméricos, aunque también se fabrican en cristal, materiales cerámicos y algunos en metal. La mayoría de los filtros se encuentran entre esta categoría y la ultrafiltración, aunque se aplica una tecnología parecida en la fabricación de los filtros para nanofiltrado y de ósmosis inversa. Ejemplos de aplicación de este tipo de filtros son la esterilización de corrientes mediante el filtrado de microorganismos o en procedimientos de pruebas analíticas.

La *ultrafiltración* utiliza membranas para separar las diferentes macromoléculas orgánicas. Son generalmente semipermeables y requieren de una considerable energía para realizar la separación. Son capaces de filtrar bacterias, partículas víricas y proteínas. Como se suelen utilizar para eliminar materiales disueltos, generalmente se describen en función del peso molecular. El rango de filtrado suele estar entre 10^3 y 10^6 Daltons (unidad de masa atómica).

La *nanofiltración* también utiliza membranas para separar diferentes fluidos o iones, pero en este caso los poros son mucho más pequeños que en el caso anterior; por lo tanto, la energía requerida para atravesar el sistema será mayor. Sin embargo, este tipo de filtrado eliminará la mayoría de las partículas con un peso molecular mayor de 1000 Daltons.

La *ósmosis inversa* es quizás el sistema más complejo. Emplea membranas semipermeables con los poros más pequeños que filtran partículas de tamaño cercano a 100 Daltons, aunque consume gran cantidad de energía en el proceso. Esto se traduce en la eliminación de bacterias, virus, la mayoría de las proteínas y otras pequeñas partículas. Además del filtrado producido por los minúsculos poros, la membrana está cargada eléctricamente y repele a las partículas disueltas cargadas aunque éstas tengan un tamaño menor al de los poros de la membrana.

Como la mayoría de partículas en suspensión en el aire se encuentran en el rango de 0 a 5 micrómetros trabajaremos a nivel de microfiltración. Un nivel superior de filtración induce una purificación mayor, pero también supone un aumento del presupuesto y del consumo de energía, al requerirse un compresor de mayor capacidad. A este nivel de filtrado se utilizan los siguientes materiales poliméricos:

- *Nitrato de celulosa*; Este tipo de membrana es la más utilizada en laboratorios. Tiene excelentes propiedades con el agua, es relativamente inerte, no citotóxica (toxicidad en las células), y proporciona altos caudales con disoluciones acuosas. El inconveniente en el uso de estos filtros es su relativa fragilidad, haciendo cuestionable su utilización en ciertas aplicaciones
- *Acetato de celulosa*; Es una mezcla de triacetato y diacetato de celulosa que crea una membrana fuerte tanto transversal como longitudinalmente. Es inerte y resistente a alcoholes de bajo peso molecular.
- *Mezcla de polímeros: celulosa de acetato con nitrato de celulosa*. Su superficie es más uniforme y suave que las de nitrato de celulosa. Se usan fundamentalmente para contar o analizar partículas contenidas en líquidos o aerosoles.
- *Nylon*: es fuerte, hidrófilo y compatible con gran cantidad de soluciones acuosas y alcoholes.
- *Polietersulfona*: hidrófila y utilizada habitualmente para trabajar con proteínas y ácidos nucleicos. Permiten altos caudales y son más resistentes que las de acetato de celulosa.
- *PTFE* (politetrafluoroetileno): es fuerte, altamente porosa e inerte para la mayoría de los solventes agresivos.

6.3.2. Selección del filtro

De entre todas las empresas estudiadas nos decantamos por la norteamericana Cole-Parmer, al ser una empresa de reconocido prestigio en equipos de uso clínico, y ofrecer más información que otras sobre el uso y características de sus productos.

Aplicación	Material	Eficiencia con gases*	Eficiencia con líquidos	Corriente de aire a las siguientes presiones (ft ³ /hr)			Corriente de agua a las siguientes presiones (GPH)		Máx psi	Máx temp† (a máx psi)
				1 psi	60 psi	100 psi	1 psi	5 psi		
Gases comprimidos de alta pureza; filtración absoluta de hasta 0.01 µm	Nylon	100% hasta 0.01 µm	—	18	102	120	—	—	125	110°F (43°C)
Filtración de gas/líquido—propósito general. Filtración de líquido—eliminación de la mayoría de las partículas visibles.	Nylon	93%	25µm	34	161	248	12	30	125	110°F (43°C)
	Nylon	—‡	8µm	32	151	231	10	25		
	PVDF	93%	25µm	34	161	248	12	30		
	PVDF	98%	8µm	32	151	231	10	25		
Filtración gas/aire—elimina aceite y gotas. Filtración de líquido—eliminación de todas las partículas visibles	Nylon	99,99%	2 µm	22	105	162	3	15	125	110°F (43°C)
	Nylon**		—				—	—		
	PVDF		2 µm				3	15		
Filtración de aire/gas, elimina restos de vapores de aceite††	Nylon	99%	—	0.7	3.7	5	—	—	125	180°F (82°C)
Filtración gas/aire, eliminación de vapor de agua‡‡	Nylon	99%	—	0.7	3.7	5	—	—	125	180°F (82°C)
filtración aire/gas, eliminación de gases ácidos***	Nylon	99%	—	0.7	3.7	5	—	—	125	180°F (82°C)
Esterilización gas/aire. Filtración líquido—eliminación de la mayoría de las bacterias	Nylon	99,999%	0.9 µm	11	55	84	1,5	7,3	125	110°F (43°C)
	Nylon	99,999+%	0.3 µm	3	13	20	0,4	1,9		
	PVDF	99,999%	0.9 µm	11	55	84	1,5	7,3		
	PVDF	—	0.3 µm	—	—	—	0,4	1,9		

Tabla 5: Tipos de filtros

* con % de retención de partículas de $0.6\ \mu\text{m}$.

† Temperatura máx. a 0 psi. La del nylon es de 230°F ; la del acero inoxidable y Kynar® PVDF son 250°F .

‡ No utilizar con gases.

** Se vuelve rojo cuando está saturado.

†† Contiene carbón vegetal activo.

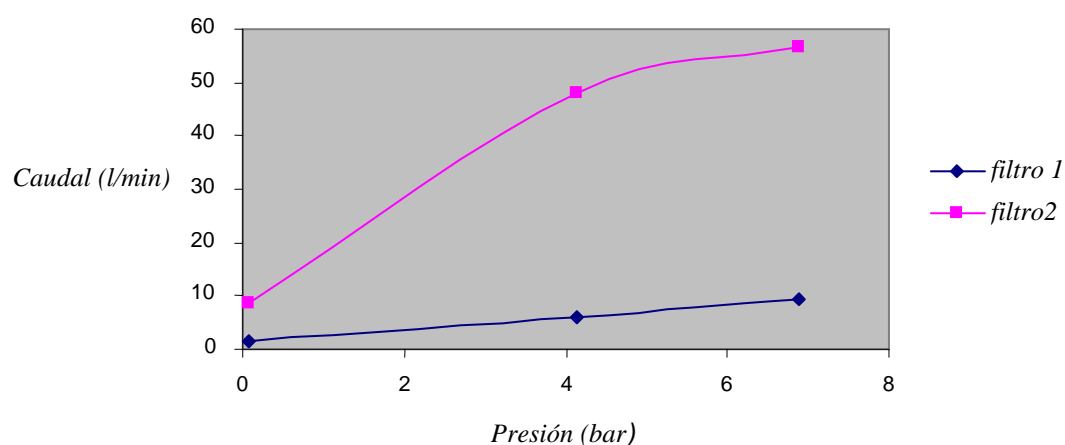
‡‡ Contiene gel de sílice .

*** Contiene una mezcla de sodio e hidróxidos de calcio.

Como criterio a la hora de elegir el más adecuado, habrá que fijarse en la eficiencia y en el caudal necesario de funcionamiento. Los más adecuados para nuestro propósito son los marcados en amarillo, ambos fabricados en nylon¹. El primero de ellos garantiza un filtrado de partículas de hasta $0.01\mu\text{m}$ con altos caudales de aire, mientras que el segundo garantiza la eliminación de partículas de hasta $0.3\mu\text{m}$ a caudales menores.

La diferencia de prestaciones es evidente, aunque el precio es otro de los factores a tener en cuenta a la hora de elegir uno: mientras que el paquete de 5 unidades del primer tipo cuesta unos 124 \$, el del segundo tipo sube hasta los 553 \$ el paquete. A continuación se muestra una gráfica basada en los datos del fabricante en la que se pueden ver las prestaciones de cada filtro:

Gráfico 2: Prestaciones de los filtros



¹ El **Nylon** es un polímero sintético que pertenece al grupo de las poliamidas. Es una fibra manufacturada la cual está formada por repetición de unidades con uniones amida entre ellas. Las sustancias que componen al nylon son poliamidas sintéticas de cadena larga que poseen grupos amida ($-\text{CONH}-$) como parte integral de la cadena polimérica.

Mientras que para el filtro 1 (el de menores prestaciones) necesitaríamos aportar una presión de algo más de 1 bar para conseguir el caudal de 3 l/min deseado, el filtro 2 (de mayores prestaciones) supera los 8 l/min a una presión de 69 mbar. Por lo tanto, elegimos el filtro 2, modelo “*Disposable In-Line Gas/Liquid Filter (ref: C-02917-60)*”. Este filtro está diseñado para conectar con tubos de 1/4" de diámetro interior.

Opcionalmente se podría colocar también un filtro de Carbón vegetal activo en línea con la corriente justo antes del filtro de nylon. Éstos nunca servirían como sustitutos de los filtros de nylon, ya que este tipo de filtros pueden dejar pasar parte de este polvo de carbón y nos veríamos obligados a volver a filtrar la corriente para eliminar posibles restos.



Fig.46: Disposable In-Line Gas/Liquid Filter

El carbón vegetal activo es un material muy poroso, con una gran superficie de adsorción; sus características adsorbentes las adquiere gracias a un proceso de activación en el que se hace pasar oxígeno a través del carbón vegetal a muy altas temperaturas. Los usos de este tipo de filtros son variados, y van desde el filtrado de aguas hasta su antigua utilización como parte de dispositivos capaces de eliminar el olor del tabaco en oficinas y restaurantes.



Fig.47: Filtro “Koby” de carbón vegetal activo

6.4. SISTEMA DE CONTROL

Con el fin de controlar las condiciones de administración del estímulo, es necesario conocer el caudal de aire dispensado, así como las condiciones termohigrométricas de la corriente de aire.

Para el control del caudal bastará con colocar dos caudalímetros: uno que controle el canal de aire inodoro constante y otro que controle el flujo alterno de aire olorizado.

Sobre el control de las condiciones de humedad y temperatura, tan sólo se puede obtener su lectura mediante un sensor, ya que para poder modificar estos valores hay que recurrir a los botones de ajuste de los que se habló en el apartado relativo a la elección del humidificador. Como opción a este tipo de control, una vez recibido todo el equipo, se puede estudiar la posibilidad de montar un potenciómetro en el humidificador con el que poder regular los valores en función de los datos de lectura del sensor.

6.4.1. Control del caudal

Para un perfecto control del caudal que circule a través del papel impregnado con las disoluciones se opta por colocar corriente abajo un par de caudalímetros.

6.4.1.1. Tipos de caudalímetros

Según su principio de funcionamiento existen 6 tipos de caudalímetros:

- Caudalímetros de área variable
- Caudalímetros basados en la aceleración de Coriolis
- Caudalímetros basados en la medida del flujo másico
- Caudalímetros basados en diferencias de presión
- Caudalímetros basados en turbinas
- Caudalímetros de ruedas dentadas

Quizá el más antiguo y conocido sea el basado en un tubo de plástico o cristal de sección variable. En este sistema, el caudal volumétrico a través de dicho tubo es proporcional al desplazamiento vertical de un flotador que se sitúa en medio de la corriente. Debido a que su principio de funcionamiento está basado en la fuerza de la gravedad, estos dispositivos deben funcionar siempre en posición vertical, con excepción de los modelos más modernos que utilizan la carga de un resorte para simular el mismo efecto. Dentro de este sistema existen 2 tipos: los de lectura directa y los correlacionados. Los de lectura directa permiten al usuario leer el caudal de agua o líquido en unidades ingenieriles impresas directamente sobre el tubo, mientras que los correlacionados, tienen una escala sin unidades (generalmente de 0 a 65, o de 0 a 150) y se suministran con una hoja de datos que correlaciona la lectura en la escala del tubo con el valor del caudal en unidades ingenieriles. La ventaja de este último tipo sobre el anterior es que este caudalímetro puede ser utilizado para varios gases y líquidos, correlacionando correctamente los valores leídos en el tubo.

Los caudalímetros basados en la aceleración de Coriolis están basados en un sistema más complejo. El fluido que circula a través de unos tubos es sometido a una aceleración de Coriolis mediante la introducción de una rotación aparente dentro del tubo. La fuerza desviadora generada por el efecto inercial de Coriolis será función del flujo másico.

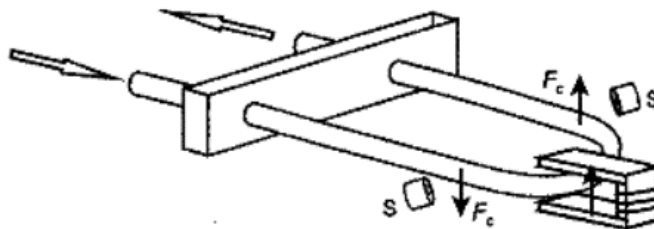


Fig.48: Caudalímetro por efecto Coriolis

Dentro de los caudalímetros basados en las diferencias de presión, los más utilizados en laboratorio son los que miden la presión diferencial a través de diversas placas de flujo laminar. En el estado de funcionamiento, se crea una caída de presión en el momento en el que el fluido entra en el dispositivo. A continuación el fluido es forzado a formar varias corrientes laminares que se mueven paralelamente. La diferencia de presión creada por la resistencia del fluido es medida mediante un sensor conectado al final de las láminas. Esta diferencia de presión es directamente proporcional al caudal de líquido o gas que circula por el dispositivo.

Existen muchos modelos de caudalímetros basados en turbinas, pero el principio de funcionamiento es el mismo: el paso de la corriente produce el giro de una turbina, cuya velocidad de giro es proporcional al caudal en si. Los generadores de señal, generalmente situados dentro del rotor, provocan pulsos magnéticos que son detectados electrónicamente por una bobina y se transforman posteriormente en unidades de caudal. Este dispositivo se utiliza tanto para líquidos como para gases.

Los modelos basados en ruedas dentadas son relativamente sencillos. Un par de rotor en forma de ruedas dentadas ovaladas gira dentro de una cámara de geometría específica y dejan pasar en cada giro una cantidad determinada de fluido. Estos rotores están generalmente unidos a un dispositivo capaz de transformar el número de giros en una lectura de caudal.

El funcionamiento de los caudalímetros basados en la medida del flujo másico es algo más complejo. Este tipo de caudalímetros utiliza un elemento sensible al calor y los principios de conducción de calor de la termodinámica para determinar el flujo másico verdadero. En ellos, la corriente se divide en dos a la entrada del dispositivo, circulando la mayor parte de la corriente a través de un bypass, y una pequeña fracción a través de un pequeño tubo capilar sensible a las diferencias de temperatura. Este tubo contiene dos bobinas enrolladas de secciones diferentes, que transmiten y miden calor. La diferencia de temperatura creada produce un cambio proporcional de resistencia en un circuito tipo puente de Wheatstone, que se traducirá en una medida de caudal másico.

A continuación se muestra una tabla comparativa que refleja las características de cada uno:

<i>Característica</i>	<i>Caudalímetro de área variable</i>	<i>Caudalímetro basado en la aceleración de coriolis</i>	<i>Caudalímetro basado en el Flujo másico</i>	<i>Caudalímetro basado en diferencias de presión</i>	<i>Caudalímetro basado en turbinas</i>	<i>Caudalímetro basado en ruedas ovales</i>
<i>Uso con Gases</i>	<i>Si</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>-</i>
<i>Uso con Líquidos</i>	<i>Si</i>	<i>Sí</i>	<i>-</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>
<i>Uso con líquidos viscosos</i>	<i>Si (con calibración especial)</i>	<i>Sí</i>	<i>-</i>	<i>No</i>	<i>Si (con calibración especial)</i>	<i>Sí</i>
<i>Uso con líquidos corrosivos</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>-</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>
<i>Precisión</i>	<i>2-4% de la escala completa</i>	<i>0,05-0,15% de la lectura</i>	<i>1,5% de la escala completa</i>	<i>2-3% de la escala completa</i>	<i>0,25-1% de la lectura</i>	<i>0,1-0,5% de la lectura</i>
<i>Repetibilidad</i>	<i>0,25% de la escala completa</i>	<i>0,05-0,10% de la lectura</i>	<i>0,5% de la escala completa</i>	<i>1% de la escala completa</i>	<i>0,1% de la lectura</i>	<i>0,1% de la lectura</i>
<i>Presión máxima</i>	<i>200 psi</i>	<i>900 psi</i>	<i>500 psi</i>	<i>100 psi</i>	<i>5000 psi</i>	<i>4000 psi</i>
<i>Temperatura máxima</i>	<i>250 °F</i>	<i>250 °F</i>	<i>150°F</i>	<i>122°F</i>	<i>300°F</i>	<i>175°F</i>
<i>Máx. caída de presión</i>	<i>Media</i>	<i>Baja</i>	<i>Baja</i>	<i>Media</i>	<i>Media</i>	<i>Media</i>
<i>Coste aproximado</i>	<i>De 100 a 600\$</i>	<i>De 2500 a 5000 \$</i>	<i>De 600 a 1000\$</i>	<i>De 500 a 800\$</i>	<i>De 600 a 1000\$</i>	<i>De 600 a 1200 \$</i>

Tabla 6: Tipos de caudalímetros

6.4.1.2. Selección del caudalímetro

Los caudalímetros de área variable cumplen con los requerimientos de precisión exigidos para la construcción del olfatómetro, y su rango de funcionamiento abarca los márgenes presión y temperatura de trabajo en los que se desarrollará el experimento.

Las mayores ventajas de este dispositivo sobre los demás son su coste, su fácil instalación, un mantenimiento sencillo y la garantía de una larga vida útil. Además, este tipo de caudalímetros disponen de una válvula regulable que permite limitar el caudal hasta el nivel deseado.

En los experimentos a los que se ha hecho referencia en la parte de introducción, no existe unanimidad a la hora de elegir el caudal de aire óptimo que se debe dirigir al paciente. Por lo tanto, se han elegido unos caudalímetros capaces de regular un caudal de hasta 5 l/min para que el personal que realice la parte experimental del estudio pueda utilizar un rango amplio de caudales y elegir el modo de funcionamiento más efectivo.

Se han seleccionado los caudalímetros de área variable que comercializa la empresa *Cole-Parmer* “150-mm Direct Reading Flowmeters” (ref.: P-32003-12). Tienen una escala milimetrada impresa sobre el tubo de la corriente que permite una fácil lectura. En la siguiente tabla se muestran sus principales características:

<i>Medio</i>	<i>aire</i>
<i>Caudal máximo de aire</i>	<i>5 l/min</i>
<i>Precisión</i>	<i>±5% de la escala completa</i>
<i>Materiales</i>	<i>Carcasa de Aluminio</i>
	<i>Tubo de cristal de borosilicato</i>
	<i>Conexiones e/s de aluminio</i>
	<i>Válvula de Aluminio</i>
	<i>Anillos de cierre de Buna N</i>
	<i>Flotador de zafiro</i>
<i>Temperatura máxima</i>	<i>120 °C</i>
<i>Presión Máxima</i>	<i>200 psi</i>
<i>Conexiones</i>	<i>1/8" NPT (F)</i>

Tabla 7: Características del caudalímetro



Fig.49: 150-mm Direct Reading Flowmeter



Fig.50: Adaptador tubo-caudalímetro

Existen tres posibilidades dentro de los caudalímetros de sección variable, según el material en el que están fabricadas las conexiones: aluminio, latón y acero inoxidable 316. El de latón está diseñado para uso con agua; el de aluminio es apto para trabajar tanto con líquidos como con gases no corrosivos; y el de acero inoxidable está diseñado para trabajar a altas presiones y temperaturas. En nuestro caso, el caudalímetro con conexiones de aluminio servirá para los propósitos del proyecto, ya que nuestro fluido de trabajo será aire olorizado a bajas presiones, además de resultar más económico. El precio exacto de cada unidad es de 164 \$.

6.4.2. Control de humedad

Con el objetivo de controlar la humedad relativa en todo momento, es conveniente instalar un sensor a la salida del humidificador y de esta forma saber cuál es el aumento de HR que se da en el proceso (el humidificador instalado nos permite variar el grado de humidificación, aunque no saber su valor con exactitud).

6.4.2.1. Selección del modelo

Recurriendo de nuevo a la empresa *Cole-Parmer*, encontramos tres modelos que podrían adecuarse a nuestras necesidades:




<i>Modelo</i>			
<i>Rango de medidas</i>	10 a 95 %	10 a 95 %	10 a 95 %
<i>Resolución</i>	1%	1%	1%
<i>Precisión</i>	±3%	±3%	±3%
<i>Display</i>	Led de 9/16" de altura	Led de 9/16" de altura	Led de 9/16" de altura
<i>Alimentación</i>	24 VAC	24VAC(batería de apoyo opcional de 9V)	24 VAC
<i>Salida Relé</i>	-	1(1Amp)	2 SPDT (4 Amp)
<i>Precio</i>	70,50 \$	194 \$	259 \$

Tabla 8: Comparativa entre led

El primero de ellos es el más básico, y simplemente nos refleja la lectura del sensor colocado en medio de la corriente. El segundo modelo es algo más complejo; además de darnos la lectura, ofrece la posibilidad de programar una alarma audible y visual que avise en caso de alcanzar valores previamente programados (tanto máximos como mínimos). El tercer modelo es algo más caro, pero dispone de un modo de calibración y un par de relés SPDT para controlar el dispositivo humidificador. Los tres modelos están diseñados en medidas estándar que facilitan su montaje sobre paneles especialmente diseñados a tal efecto.

Como nuestro dispositivo de humidificación se controla mediante un botón que permite cinco posiciones diferentes, la opción de montar el tercer modelo es innecesaria y bastante cara. De entre los dos restantes elegimos el primero por la diferencia de precio ya para nuestras necesidades no es necesario disponer de ningún tipo de alarma.

Por lo tanto, el modelo elegido es el *Humidity indicator* (ref.: c-37406-00) de la empresa *Cole-Parmer* (el sensor de humedad hay que adquirirlo por separado). De entre los tres modelos posibles que se ofrecen se opta por el de montaje en conductos. Su nombre comercial es *Duct-mount humidity sensor* (ref.: c-37406-52,) y su precio es de 176 \$.

6.4.3. Control de Temperatura

Al igual que ocurre con la humedad relativa, hay que monitorizar en todo momento la temperatura de la corriente administrada al paciente. Lo más sencillo y económico es colocar un termopar dentro de la corriente y conectarlo a un transductor para una lectura directa sobre leds.

6.4.3.1. Selección del modelo



Fig.51: Temperature controller

El modelo más económico que se ajusta a nuestras necesidades es el controlador de temperatura de 230VAC de *Cole-Parmer*. Sus características son las siguientes:

<i>Alimentación</i>	<i>230 VAC</i>
<i>Rango de lectura</i>	<i>-50 a 1260 °C</i>
<i>Resolución</i>	<i>0,01°;0,1° ó 1 °C</i>
<i>Precisión</i>	<i>1°C</i>
<i>Salidas</i>	<i>ninguna</i>
<i>Memoria no volátil</i>	<i>Sí (10 años)</i>
<i>Display</i>	<i>Leed de 4 dígitos de 14mm de altura</i>
<i>Conexiones eléctricas</i>	<i>terminales atornillados</i>
<i>Tipo de entrada</i>	<i>termopares(J;K;N;E) y RTD</i>
<i>precio</i>	<i>176 \$</i>

Tabla 9: Características del controlador

En la siguiente tabla se muestran tres posibles termopares para su uso en la medición de la temperatura de la corriente de aire dispensada. Los dos primeros necesitan para su montaje unas “T’s” adicionales, mientras que el tercero ya la trae montada de fábrica. A priori, el tercer tipo sería la opción más sencilla, aunque también la más cara; además, en el catálogo no queda claro el tipo de conexión que utiliza para los tubos de ¼ “ de diámetro exterior .Por todo esto y por su tamaño más reducido, se ha elegido el segundo modelo (*ref.: c-08517-73*), utilizando un termopar tipo J (-190 a 105 °C) y conectado a los tubos mediante una T con las conexiones pertinentes para nuestro tubo.




<i>Modelo</i>							
<i>termopar</i>	<i>J</i>	<i>K</i>	<i>T</i>	<i>J</i>	<i>K</i>	<i>T</i>	<i>K</i>
<i>rango de temperaturas</i>	-190 a 482°C	-250 a 482°C	-250 a 371°C	-190 a 105 °C	-250 a 105°C	-250 a 105°C	-250 a 260
<i>Conexiones</i>	1/4" NPT(M)			1/4" NPT(M)			para tubos de 1/4" de diámetro exterior
<i>material de recubrimiento</i>	316 SS			316 SS			316 SS con T en Latón
<i>constante de tiempo</i>	6 s			6 s			2 s
<i>tiempo de respuesta</i>	30 s			10 s			10 s
<i>precio</i>	45 \$			39 \$			190 \$

Tabla 10: Comparativa entre termopares

Los termopares tipo J, según el código de colores, tienen el cableado rojo (-) y blanco (+). Sus cables están fabricados en constantán² y en acero.



Fig.52: termopar tipo J

Dentro del extenso catálogo en Internet de *Cole-Parmer* se pueden encontrar piezas en forma de T como requerida (con terminales ¼" NPT (F)) fabricadas en HDPE (polietileno de alta densidad), Nylon, PVC, PP, Kynar®, PTFE, Teflón® PFA, acero inoxidable 316, LLDPE y latón. La mejor opción sigue siendo el Teflón, por su alta resistencia química.

Para finalizar el montaje de esta parte del olfatómetro, hay que situar a cada lado del tramo recto de la "T" una pieza de ajuste para los tubos de 6,4 mm de diámetro interior.



Fig.53: T para acoplar termopar

6.5. DISPOSITIVO ODORIZADOR

Tras dividir la corriente en dos partes, el canal que se dirige a los olores pasará por unas válvulas accionadas mediante ordenador, y posteriormente a través del elemento portador del papel impregnado de la disolución correspondiente. Este elemento se encuentra adosado al colector, que es la pieza donde se mezclan la corriente olorizada con la corriente de aire constante. A continuación se describe detalladamente

² El constantán es una aleación de cobre y níquel (generalmente: 55% - 45% respectivamente), que se caracteriza por tener una resistencia eléctrica constante en un amplio rango de temperaturas.

cada uno de estos componentes, así como el sistema utilizado para controlar las válvulas.

6.5.1. Pieza portadora del estímulo oloroso

Para albergar el papel que contendrá la disolución olorosa (en nuestro caso, n-butanol), se utilizarán unas cavidades cilíndricas de fácil acceso. La búsqueda se centra por tanto en un cilindro hueco con terminales compatibles con el material antes seleccionado, y fabricado en un material inerte como el Teflón, o de características similares. Es difícil encontrar algo así a través de la Web, debido a que ningún enlace ofrece suficiente información acerca de las medidas del orificio interior; así que lo más oportuno es elegir el dispositivo usado en el diseño de la Universidad *Washington and Lee*.

En ese diseño, el experimentador utiliza unos filtros para jeringuillas distribuidos por la empresa *Fisher-Scientific*. El nombre comercial de éstos es: *Millipore* Swinnex* Filter Holders 13mm* (ref.: *SX0001300*). Son desenroscables y están fabricados en polipropileno con juntas de silicona. Se trata del filtro más pequeño situado a la derecha de la figura:



Fig.54: Millipore Swinnex Filter Holders

Para su conexión al colector por un lado, y al tubo por el otro, se requieren adaptadores fabricados por *Cole-Parmer*. La unión colector-filtro se soluciona mediante una pieza adaptadora de polipropileno con una rosca $\frac{1}{4}$ -28 UNF a un lado, y un puerto para jeringuillas al otro (fig.31); mientras que para la unión al tubo procedente de las válvulas solenoides se utiliza un adaptador de polipropileno con puerto para jeringas macho a la salida y una conexión a tubos de $\frac{1}{16}$ " de diámetro interior a la entrada (fig.32).



Fig.55: Plastic luer fitting



Fig.56: Plastic luer fitting

Para conseguir que el olor alcance al paciente sólo cuando pase la corriente de a través del filtro, habrá que disponer entre el filtro anterior y el colector una “check valve” o válvula antirretorno, distribuida también por *Cole-Parmer* (fig.33). Su nombre comercial es *Cole-Parmer Inert In-Line Check Valve* (ref.: C-01355-10) .Su encapsulado esta fabricado en PP³ y el material del dispositivo antirretorno en Chemraz[®] .Está roscada a tanto a la entrada como a la salida con roscas hembra 1/4-28 UNF.

A continuación, y con el fin de poder acoplarlo a los tubos de 1/16” de diámetro interior, hay que unir a la válvula antirretorno un adaptador con uno de sus lados con rosca macho 1/4-28 UNF y al otro un terminal estriado para tubos 1/16” DI (Fig. 34). La presión de apertura es de 0,26 psi (0.0179bar) y la máxima es de 100 psi (6.89 bares).



*Fig.57: Cole-Parmer Inert In-Line Check Valve
adapters*



Fig.58: UNF male pipe

A continuación se incluye un esquema de montaje de los distintos componentes constitutivos del dispositivo odorizador:

³ **El polipropileno (PP)** es un termoplástico semicristalino, que se produce polimerizando propileno en presencia de un catalizador estereo específico. El polipropileno tiene múltiples aplicaciones, por lo que es considerado como uno de los productos termoplásticos de mayor desarrollo en el futuro. Es un producto inerte, totalmente reciclable, su incineración no tiene ningún efecto contaminante, y su tecnología de producción es la de menor impacto ambiental. Esta es una característica atractiva frente a materiales alternativos.

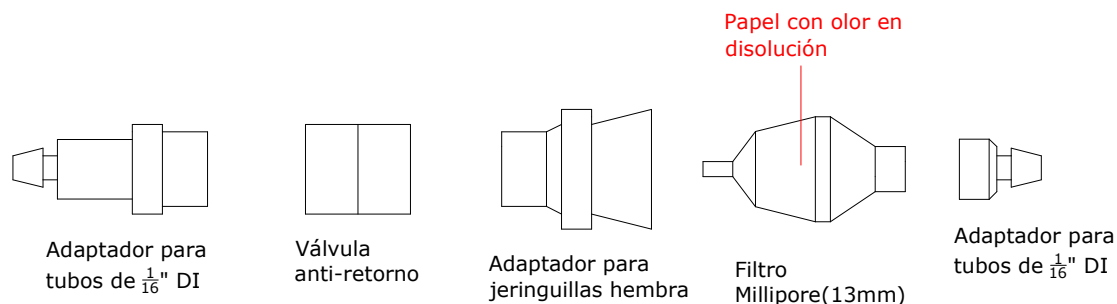


Fig.59: Esquema de montaje

6.6. VÁLVULAS

Para conseguir un control preciso de la corriente olorizada, será necesaria la utilización de una serie de válvulas que consigan una entrega regulada del olor, para mezclarse posteriormente en el colector con la corriente de aire constante, y ser dispensada por último al paciente.

6.6.1. Tipos de válvulas

Existen muchos tipos de válvulas en el mercado, pero las más utilizadas en el campo de la medicina son las siguientes:

Válvulas de asiento en ángulo: utilizan un actuador ultracompacto para hacer retroceder un pistón. Se utilizan para gases, vapores o líquidos., permitiendo su uso con altos caudales.

Válvulas de bola: el mecanismo regulador situado en su interior tiene forma de esfera perforada. Mediante una manivela, o un actuador eléctrico, se hace rotar la esfera 90° abriendo o cerrando la válvula. Cuando la perforación esté alineada con la entrada y la salida de la válvula permitirán el paso del fluido; y cuando el agujero esté perpendicular a ellas, la válvula estará cerrada. Las válvulas con bolas de plástico sólo se utilizan en caso de que trabajar con líquidos.

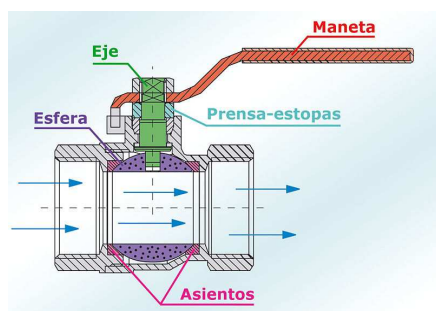


Fig. 60: válvula de bola

Válvulas de mariposa: son dispositivos para interrumpir o regular el flujo de un fluido en un conducto, aumentando o reduciendo la sección de paso mediante una placa, denominada “mariposa”, que gira sobre un eje. Funcionan con diferencias de presión pequeñas y no necesitan juntas para su instalación.



Fig. 61: válvula de mariposa

Válvulas de retención: diseñadas para evitar el retorno del fluido dentro del sistema. La corriente fuerza a una bola o disco en una dirección con el fin de abrir la válvula. Cuando la corriente cesa, el disco o la bola se asientan y cierran la válvula.

Válvulas de diafragma: utilizan un diafragma flexible para cortar la corriente. Se utilizan para fluidos sucios o que contienen muchas partículas.



Fig. 62: válvula de diafragma

Válvulas elípticas: son semejantes a las de tipo bola, pero utilizan un anillo elíptico para sellar el cilindro durante la rotación. Este diseño hermético las hace ideales para aplicaciones de vacío.

Válvulas múltiples: tienen un puerto principal y varios adicionales. Para mezclas se instala el puerto principal como salida; mientras que para reparto se utiliza la válvula principal de entrada.

Válvulas de medición: diseñadas para regular la corriente. Generalmente funcionan a bajos caudales y altas diferencias de presión.

Válvulas de aguja: permiten un control total en la medida de la corriente. Son la elección ideal para una medida precisa de líquidos o gases.

Válvulas de pellizco o de abrazo: utilizan un solenoide para apretar hasta cerrar una parte del tubo. El fluido solo está en contacto con el tubo. Se utiliza en aplicaciones en las que se requiere un fluido especialmente puro (ej: aplicaciones médicas).

Válvulas de enchufe o clavija: permiten una apertura o cierre total. El control de la corriente se realiza mediante una clavija con un agujero que la atraviesa. La fabricación de estas clavijas en Teflón, hace que este tipo de válvula sea adecuado para uso de fluidos de alta pureza.

Válvulas de Presión: diseñadas para controlar o limitar la presión. Estas válvulas auto-actuadoras se abrirán cuando se alcance el límite fijado.

Válvulas proporcionales: diseñadas para regular caudales. Se abren y cierran en proporción a la señal del controlador.

Válvulas de muestreo: válvulas de 3 vías diseñadas para desviar una parte de la corriente principal con propósito de muestreo.

Válvulas sanitarias: se caracterizan por conexiones mediante tres abrazaderas y cuerpos de acero inoxidable tipo 316. Diseñadas para aplicaciones médicas.

Válvulas solenoide (elevación directa): utilizan un émbolo que se acciona para abrir o cerrar la corriente. Se utilizan para pequeños caudales y altas diferencias de presión. Su característica principal es la rapidez de los tiempos de respuesta.

Válvulas solenoide (pilotadas): utilizan la diferencia de presión para su funcionamiento. Funcionan mediante un diafragma o pistón y requieren de una diferencia de presión para mantenerlas cerradas. Al no llevar émbolo, están

disponibles con más tamaños de orificios que las anteriores. Por el contrario, el tiempo de respuesta es mayor que en las de tipo “elevación directa”.

Llaves de paso: similares a las de bola, pero de menor tamaño. Utilizadas en laboratorio para apertura o cierre de corriente o como reguladoras sin demasiada precisión.

6.6.2. Selección de la válvula

Los factores determinantes para las válvulas serán los tiempos de respuesta y la garantía de un funcionamiento sin contaminación del fluido de trabajo.

Las válvulas que mejor se adaptan a estas necesidades son las de tipo solenoide. Se trata de válvulas accionadas mediante la magnetización de una bobina de pequeño tamaño y con tiempos de respuesta del orden de ms, existiendo dos configuraciones posibles: normalmente abierta (NO) y normalmente cerrada (NC).

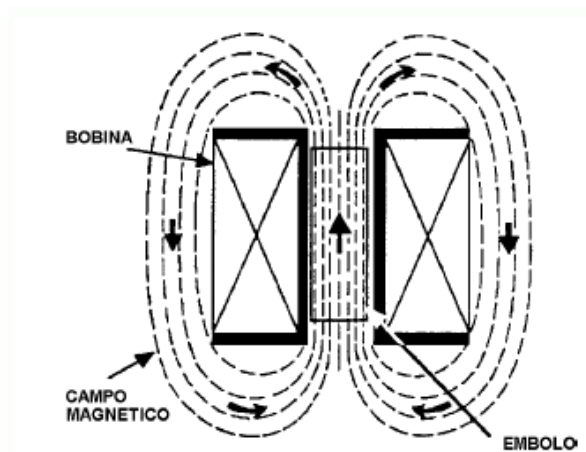


Fig. 63: Principio de funcionamiento de una válvula solenoide

Este tipo de válvulas se controlan variando la corriente que circula a través de un solenoide; la cual genera un campo magnético que atrae un émbolo móvil. Al finalizar el campo magnético, el émbolo vuelve a su posición inicial, ya sea mediante gravedad, un resorte o por la presión del fluido a controlar.

Las válvulas normalmente cerradas se abren al recibir tensión la bobina, lo que hace que se levante el núcleo y se abra el orificio de pilotaje hacia la salida de la válvula. Se libera la presión ejercida sobre el diafragma o el pistón y la presión de la línea abre la válvula. Al cortar la tensión eléctrica, el núcleo de la bobina cierra el orificio y se genera una presión sobre el diafragma o el pistón cerrando la válvula.

Las válvulas normalmente abiertas, se cierran al recibir tensión la bobina. Al energizarse la bobina, el núcleo cierra el orificio de pilotaje hacia la salida de la válvula, generándose una presión sobre el diafragma o el pistón que cierra la válvula. Al cortar la tensión eléctrica el núcleo de la bobina abre el orificio, lo que libera la presión sobre el diafragma o el pistón, abriendo la válvula.

En caso de ser posible, siempre se deben elegir bobinas de una sola frecuencia, ya que desprenden menos calor que las bobinas de frecuencia doble.

Si la válvula de instalación está cerrada (sin tensión) la mayoría del tiempo de funcionamiento, se debe elegir una válvula solenoide NC. Si la válvula de la instalación está abierta (sin tensión) la mayoría del tiempo de funcionamiento, se debe elegir una válvula de solenoide NO. Nunca se debe cambiar una válvula de solenoide del tipo NO por una válvula de accionamiento del tipo NC, ni viceversa.

El funcionamiento del sistema sería el siguiente:

En el estado normal, ninguna de las dos válvulas está activada. La válvula 1, que es del tipo solenoide NO (Normally open) deja pasar el flujo de aire no olorizado y se suma al constante; Mientras que la válvula solenoide 2, que es la que gestiona la corriente olorizada, es NC (Normally closed) y mantiene interrumpido el canal que dirige el aire hacia los dispositivos contenedores de los olores.

En el estado de funcionamiento, se activan ambas válvulas. La válvula 1 (NO) recibe corriente y pasa a estar cerrada, descargando el aire al exterior. La válvula 2, dispone de 6 salidas. Según la salida que activemos, se abrirá uno de los 6 canales que comunican con los olores, mezclándose así el aire olorizado con el no-olorizado de la corriente constante, de forma que se consiga un balance neto cero con respecto al estado anterior.

Para implementar este sistema se ha optado por dos válvulas fabricadas por la empresa *Cole-Parmer*, especializada en material médico de alta calidad. Las especificaciones del material se muestran a continuación:



<i>Máx caudal (aire)</i>	<i>16 l/min</i>
<i>Max psi</i>	<i>30</i>
<i>Tiempo de respuesta</i>	<i>15 ms</i>
<i>Tamaño del puerto</i>	<i>1/4-28</i>
<i>Tamaño del orificio</i>	<i>1/16"</i>
<i>Watts</i>	<i>1.5</i>
<i>Voltaje</i>	<i>12 VDC</i>

*Fig.64: Direct lift solenoid valve
NO (1inlet-1outlet)*

Tabla 11: Características v.solenoides 1/1



<i>Max psi</i>	<i>30</i>
<i>Descripción</i>	<i>6 solenoides, 6 entradas, 1 salida</i>
<i>Tamaño del puerto</i>	<i>1/4-28</i>
<i>Watts/solenoides</i>	<i>1.5</i>
<i>voltaje</i>	<i>12 VDC</i>

Fig.64: Direct lift solenoid valve NC

*Tabla 12: Características v.solenoides 6/1
(1inlet-6outlet)*

En ambas válvulas, el material que está en contacto con el fluido de trabajo es Teflón (PTFE). Además, para prevenir posibles daños durante el funcionamiento de las bobinas, el voltaje se reduce un 67% cuando la corriente de activación de las mismas supera los 30 minutos. Las conexiones eléctricas de este dispositivo se mostrarán en el apartado del controlador de relés.

Para la conexión entre estas válvulas y el tubo existen adaptadores de teflón apropiados para esta función (fig.38). Estas piezas unen el puerto ¼ 28 UNF roscado con tubos de 1/16” de diámetro interno.



Fig.65: Adaptador válvula solenoide-tubo

6.6.3. Control de las válvulas

Para gestionar la apertura y cierre de las válvulas solenoide existen en el mercado novedosos sistemas que permiten la conexión al ordenador mediante puerto USB. Gracias a esto, es posible programarlos de forma sencilla mediante un software específico. El dispositivo seleccionado es el “Switch & Sense 8/8” de *Measurement Computing*.

Este dispositivo, utilizado para la adquisición y control de datos, está diseñado para puertos USB 1.1 y es compatible con puertos USB 2.0. Su instalación es sencilla e intuitiva, al ser compatible con Windows 98SE/ME/2000 y XP.

A continuación se muestran las características tanto del hardware como del software utilizado y de la programación del mismo.

6.7. HARDWARE

6.7.1. Descripción

Este aparato dispone de ocho relés C SPDT (“Single Pole Double Throw”; polo sencillo-doble encendido) y ocho entradas aisladas, que pueden ser configuradas opcionalmente con un filtro (recomendable).

La alimentación del dispositivo se hace mediante un adaptador 9V 1A DC conectado al puerto correspondiente. Esta alimentación no es necesaria para programar el controlador, pero si lo será para activar los relés. Al funcionar éstos sólo como interruptores, habrá que situar otro adaptador de 12 VDC para accionar las válvulas solenoide. Como este dispositivo está pensado para funcionar en el mercado americano, se suministra con un adaptador de corriente 120V AC 60 Hz 19W-9V DC 1000 mA

para su uso en Europa. Este tipo de transformadores se pueden adquirir en cualquier comercio dedicado a la electrónica. El modelo elegido ofrece siete diferentes salidas DC para una entrada de 230VAC~50Hz 23.5W. En siguiente figura se muestra la posición del selector para alimentar al Switch & Sense.

Selector de voltaje
de entrada



Fig.66: Adaptador AC-DC

Se han utilizado dos adaptadores de este tipo. El primero para alimentar el controlador de relés; y el segundo para alimentar las siete válvulas solenoides. Recordamos de la parte de las válvulas que necesitaban 12 VDC para funcionar y que cada solenoide absorbía una potencia de 1,5 W. La potencia que ofrece el transformador (23,5 W) es superior a la suma de la absorbida por todas las válvulas, por tanto será suficiente. En este caso habrá que situar el selector en la posición de 12 VDC.

Al abrir el dispositivo nos encontramos en su interior con cuatro hileras de terminales atornillados (fig.40). Las dos hileras más exteriores conectan con los 8 relees ó salidas y las 2 interiores conectan con las 8 entradas digitales aisladas.

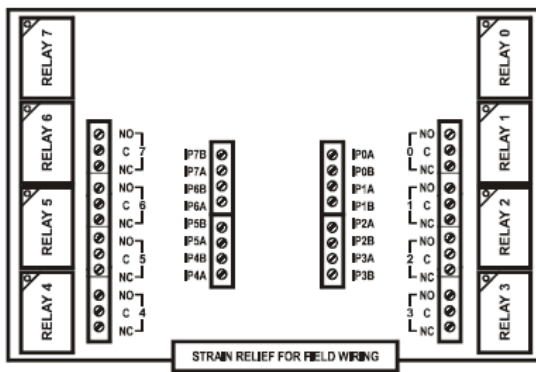


Fig.67: interior del controlador



Fig.68: "Switch & Sense 8/8"

6.7.2. Cableado

El rango de cable adecuado para estos terminales es de 12 a 20 AWG (American Wire Gauge Standard). A continuación se muestra la equivalencia en milímetros:

AWG	$\varnothing(mm)$	Área(mm ²)	R(Ohm/km)	I a 3A/mm ² (mA)
12	2.00	3.1	5.47	9.4
20	0.8	0.50	34.1	1.51
	0.85	0.57	30.2	1.70

Tabla 13: Conversión de medidas del cableado utilizado

6.7.3. Cargas inducidas

Para casos como este, en el que los relés controlan cargas inducidas, el fabricante recomienda la utilización de un diodo situado en paralelo con el solenoide. Como enuncia la ley de Faraday ($e = N d\varnothing/dt$), el voltaje inducido en una bobina es directamente proporcional a la velocidad de cambio del flujo magnético; de este modo, al dejar de circular la corriente a través de la bobina se produce el colapso del campo magnético y ésto a su vez un pico de polaridad inversa.

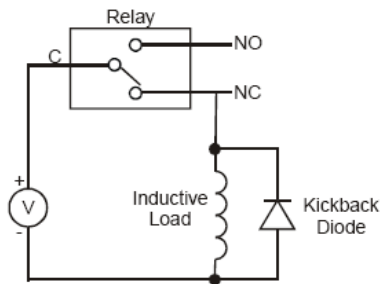


Fig.69: esquema de montaje

Al situar el diodo del modo que se muestra en el dibujo se consigue crear un circuito que disipa la energía lentamente. Así, el interruptor experimentará una diferencia de potencial equivalente al voltaje de la fuente más 0.7 V (si el diodo es de silicona) durante el tiempo de descarga .

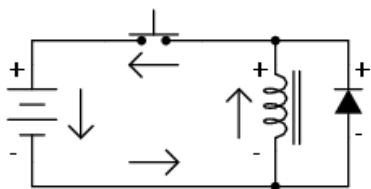


Fig.70.: estado de funcionamiento

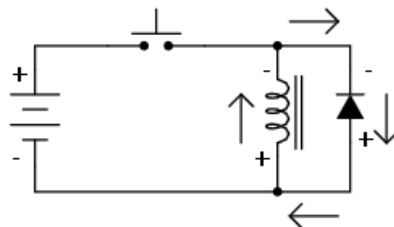


Fig.71: circuito disipador

El resto de información relativa a las características específicas se encuentra en la parte de anexos.

6.8. SOFTWARE

6.8.1. Descripción

El software suministrado por el fabricante es el siguiente:

- TracerDAQ™
- LabVIEW™ drivers and VIs
- SoftWIRE® eval. Version
- Universal Library

Para comprender su funcionamiento, haremos una breve descripción de los elementos del programa:

TracerDAQ™ es un preciso programa de muestreo y grabación de datos. Para utilizarlo, simplemente se debe seleccionar el canal que se quiere visualizar, las escalas y la velocidad de muestreo deseada. Este programa es capaz de operar a más de diez muestras por segundo en hasta ocho canales. Dispone además de una aplicación “osciloscopio” que adquiere y representa hasta 500 curvas por canal de un total de hasta 4 canales.

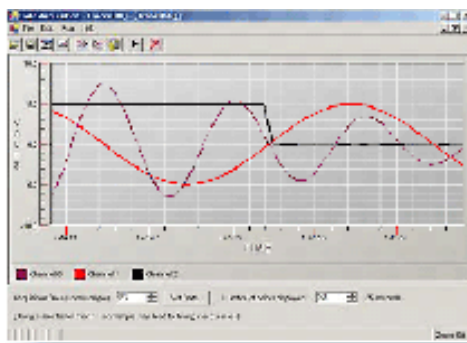


Fig.72: TracerDAQ™

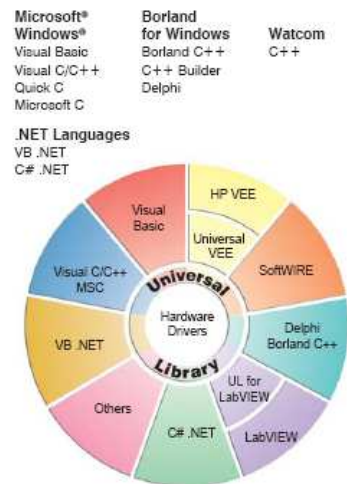


Fig.73: Universal Library

Universal Library contiene todos los “drivers” necesarios para la adquisición de datos por parte del hardware. Este software ayuda a crear nuestras propias aplicaciones en lenguajes de programación basados en Windows. En definitiva, proporciona una interfaz común para los lenguajes de programación que se muestran a continuación.

LabVIEW™ es un entorno de programación gráfico diseñado para facilitar el diseño de software de adquisición y medida de datos.

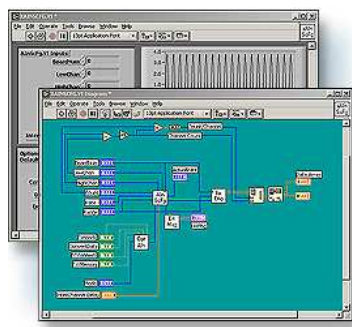


Fig.74: LabVIEW™

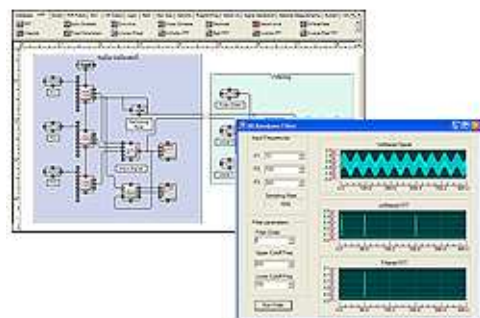


Fig.75: SoftWIRE®

SoftWIRE[®] (eval. Version) es un sistema de programación gráfico para Windows Visual Studio.NET que permite crear aplicaciones DAQ en tan sólo minutos y sin necesidad de aprender ningún lenguaje de programación.

Los requerimientos mínimos del sistema para instalar SoftWIRE[®] son los siguientes:

- PC con procesador Pentium[®] II , 450 MHz (procesador Pentium III, 650MHz o mayor)
- Microsoft[®] Visual Studio[®] .NET
- CD-ROM drive
- VGA ó monitor de resolución mayor (recomendada Super VGA)
- Microsoft[®] mouse
- 50 Megabytes al menos de memoria disponible
- Licencias administrativas para instalar Software

6.8.2. Instalación

Una vez instalado el programa InstaCal en nuestro ordenador, ya podemos conectar el dispositivo al puerto USB correspondiente para que el ordenador reconozca el dispositivo Switch & Sense 8/8 (Fig.49)

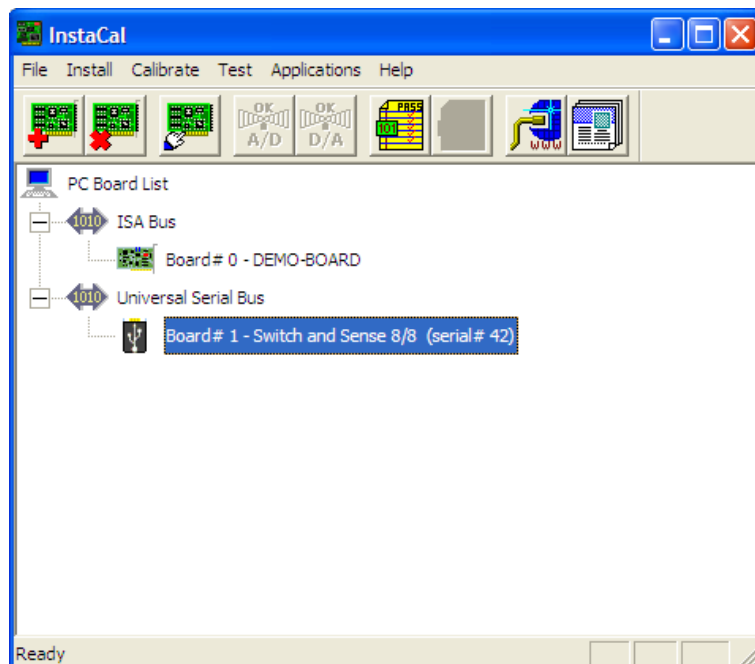


Fig.76: Detección del Switch & Sense 8/8 por el programa InstaCal

El siguiente paso para la programación del dispositivo es instalar el programa *Visual Studio.NET* (conseguido a través de la universidad), sin el cual no podremos instalar el SoftWIRE®. Una vez instalados ambos, ya se puede proceder a la programación en sí.

SoftWIRE® es un sistema de programación gráfico creado para usarse con Microsoft® Visual Studio® .NET. Gracias a este entorno gráfico se pueden crear aplicaciones conectando los distintos componentes mediante otro componente único llamado “*wire*” (cable -en castellano-) y crear programas sin que sean necesarios conocimientos de programación. El programa da a elegir el lenguaje de programación (*Visual Basic* ó *Visual C#*), representando el organigrama creado el procesamiento de los datos y sus diferentes estados.

Al ejecutar el programa nos encontramos con tres ventanas:

La ventana situada más a la izquierda, etiquetada como **Form1.vb [Desingn]** muestra los elementos que serán visibles a la hora de ejecutar el programa, tales como pueden ser entradas, interruptores, salidas, etc....

La ventana situada en la parte central, etiquetada como **Diag.dgm [SoftWIRE]** es la que muestra todos los componentes elegidos y la correspondiente relación entre ellos.

Finalmente, situado en la parte derecha de la pantalla encontramos el cuadro de diálogo de propiedades, el cual nos da acceso a las características de cada elemento y nos permite modificarlas.

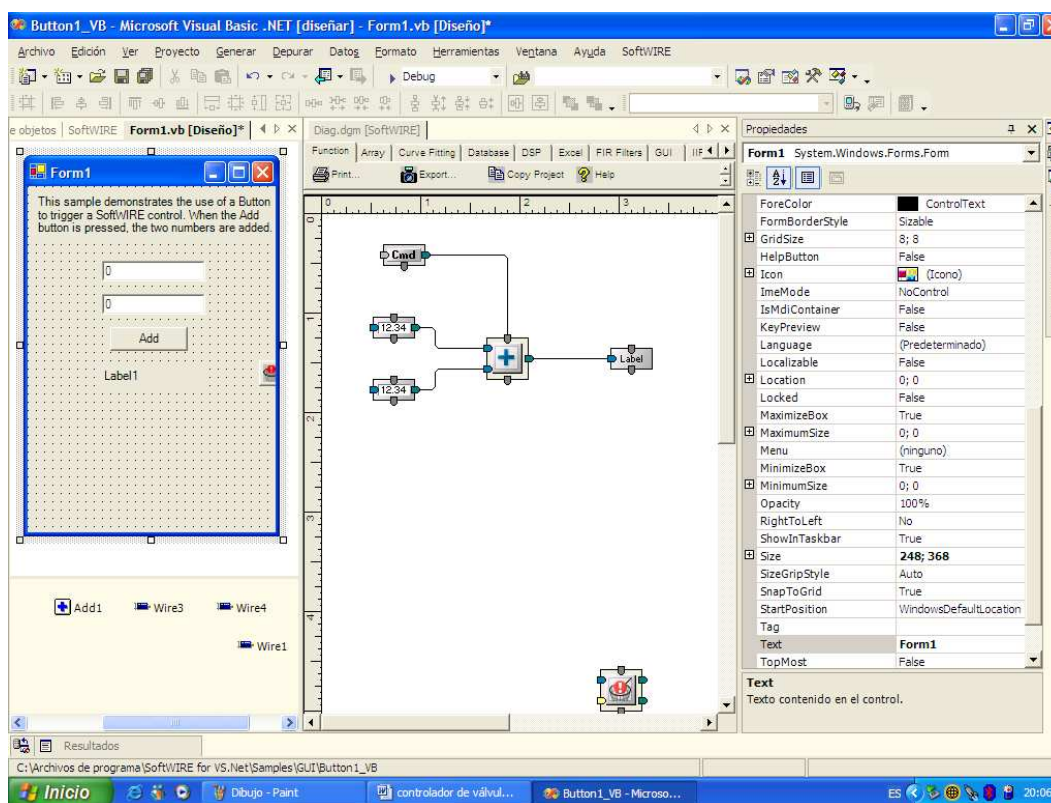


Fig.77: Apariencia del programa SoftWIRE®

6.8.3. Diseño del programa

El diseño que nos hace falta es bastante sencillo; bastaría con accionar un pulsador para que se iniciara una secuencia que lograra administrar al paciente las seis dosis de aire olorizado con n-butanol en intervalos de 30 segundos (por ejemplo). Como opción, se podría también habilitar una entrada numérica en la que el usuario pudiera variar tanto la duración del estímulo como el intervalo entre administraciones.

Para comprender mejor cómo funciona el programa, a continuación se describen los elementos utilizados para la implementación así como la función de cada uno. Son los siguientes:

- **Button control:** utilizado para comenzar, parar, resetear o finalizar una operación en el diagrama. Tiene tres “*pines*”; el de entrada, el de salida y el de salida de control. Tanto el pin de entrada como el de salida pueden dar valores numéricos, de texto o valores *True/False*. Por defecto, el valor del *pin* de salida es *True*. El hecho de pulsar el botón dispara el paso de los datos hacia la salida.



Fig.78: Button control

- **Timer:** utilizado para disparar uno o más componentes en un periodo de tiempo fijado. Una vez ha sido disparado, continúa disparando hasta que es deshabilitado ó hasta que se activa el *pin* de “Break” (equivalente al reset). Este dispositivo dispone de siete pines, de los cuales mostramos su función en la siguiente imagen.

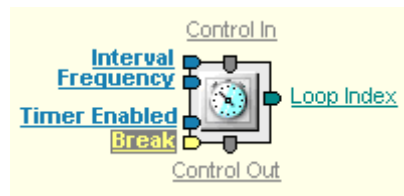


Fig.79: Timer

- **DO Write Bit:** Digital Output Write Bit. Este componente ejecuta la función `cbBitOut()` y ajusta el valor o estado del puerto de salida digital del dispositivo Switch & Sense 8/8. A diferencia de los demás iconos, este se encuentra en la pestaña Mcc Daq. En esta sección es donde se encuentran los dispositivos que hacen referencia directamente al Hardware conectado, tanto a las entradas como a las salidas. La ventana de propiedades de este dispositivo nos permite elegir el número de tarjeta al que está unido, el tipo de puerto, el dispositivo de E/S, el número de bit de entrada y el valor de los mismos. El estado del rele se cierra introduciendo a la entrada (Bit Value) el valor 0 (“False”) y el valor 1 (“True”) para abrirlo.

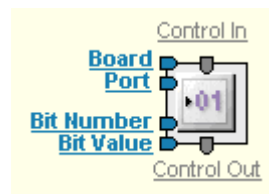


Fig.80: Digital output write bit

- **Count Control**: utilizado para contar el número de veces que sucede en evento en el programa. El contador empieza con el valor que nosotros especifiquemos e incrementa o disminuye un cierto valor cada vez que es accionado. Otro uso de este dispositivo es el de salida de valores secuenciales utilizados como entrada para otro componente.

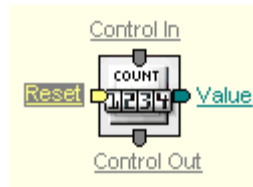


Fig.81: Count control

- **Switch**: este componente se utiliza cuando queremos activar una de las ocho salidas diferentes en función del valor de la entrada. Este componente lee los datos procedentes del *pin* de entrada y busca este mismo valor en una tabla que le ha sido asignada, activando la salida correspondiente. Si no se encuentra el valor de entrada en la tabla de asignación, el componente dispara el *default pin*.

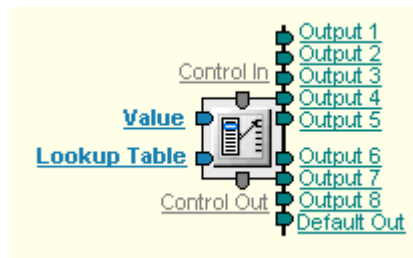


Fig.82: Switch

- **Led**: utilizado para representar el resultado de una condición True (On) o False (Off). Tanto visual, como funcionalmente, se comporta como un diodo emisor de luz (LED). Cuando está iluminado la salida es “true”, mientras que cuando está apagado la salida que da es “false”.

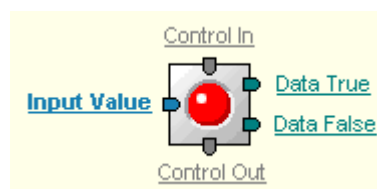


Fig.83: Led

- **Not:** se trata de un componente lógico que cambia el valor de entrada cuando es habilitado. Cuando la entrada es “True”, da a la salida “False” y viceversa.

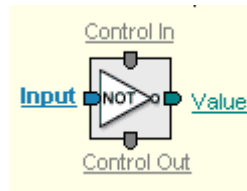


Fig.84: Not

- **Stop:** utilizado para finalizar una aplicación Software. Al activarse, se cierra el programa que se está ejecutando. Si nos encontramos dentro de Visual Studio.NET, se regresa al modo de diseño.



Fig.85: Stop

Una vez descritos los elementos utilizados ya se puede describir el funcionamiento del programa. Como ayuda a la comprensión del mismo se incluyó una representación gráfica del programa (fig. 59). El funcionamiento del programa diseñado es el siguiente:

Al accionar el botón que se ha marcado como *comienzo (Button control)*, se habilita el funcionamiento de un reloj (*Timer*) que está programado para actuar cada 30 segundos. Este reloj está directamente conectado a un contador (*Count control*), el cual comienza con el valor 1 y a cada toque de reloj (cada 30s) aumenta su valor en una unidad. El valor de salida de este contador está conectado a la entrada de un interruptor (*Switch*) con ocho salidas; según el valor que se introduzca a la entrada, se activará una de estas salidas.

Por lo tanto, el interruptor comenzará la secuencia conectando con la salida número 1, hasta que el contador marque como entrada el valor 2 y se active la salida número 2 y así sucesivamente hasta terminar el ciclo.

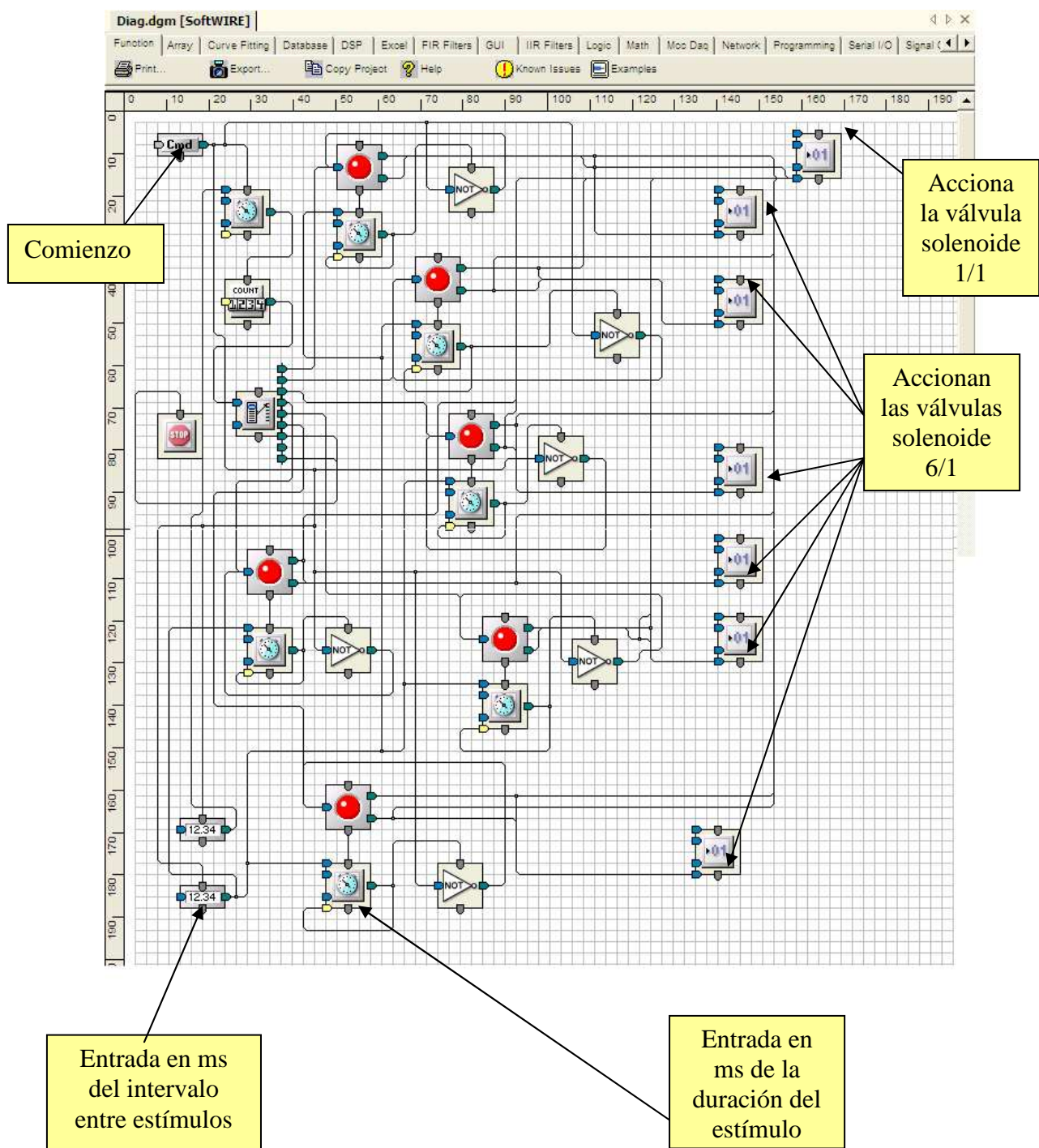


Fig.86: Diagramer

Cada una de las seis salidas está conectada a un relé (*DO write bit*) correspondiente a cada uno de los dispositivos dispensadores de olor, y a otro relé común a todos ellos llamado de control. Al activar cada uno de estos se abre una válvula de acceso al olor y se cierra la válvula de control.

La versión Demo que suministra el hardware adquirido no permite ejecutar el programa con el Switch & Sense, de modo que para comprobar que realmente a la entrada de cada relé se gestionan los valores lógicos *True-False*, así como el intervalo de duración de los mismos, se ha decidido colocar un led entre la entrada del relé y la salida del interruptor. Cuando este dispositivo se encuentre apagado, la salida que de será siempre el valor lógico *False*; mientras que cuando esté iluminado, dará a la salida el valor lógico *True*. Así, la salida de cada interruptor estará conectada con la entrada de su led correspondiente, el cual dará la salida *True* al ser habilitado y activará⁴ las dos válvulas solenoide correspondientes (válvula de de control y válvula Olor-N).

Adicionalmente al reloj inicial, cada led estará conectado a otro reloj (*Timer*), siendo este el que marque la duración de cada estímulo. Inicialmente se ha programado para 3000 ms (3s), pero como se verá más adelante, el valor se puede ajustar fácilmente una vez finalizado el programa. Este reloj se activa con la habilitación del led correspondiente, y al pasar los 3000 ms cambia el valor lógico a la salida del led mediante un elemento NOR. Como el valor antes de habilitar el reloj era *True*, pasará a ser *False* después de los 3 segundos y desactiva de nuevo ambas válvulas.

Finalmente, cuando el ciclo active la salida número 8 del interruptor, se activará un elemento *STOP*, cuya función es la de detener la ejecución del programa. Adicionalmente, se han conectado dos entradas numéricas conectadas a la entrada de los relojes que permiten variar el valor del intervalo entre estímulos y la duración de estos. La única condición para activarlas es introducir los valores en milisegundos y hacerlo antes de activar el botón de comienzo. La presentación final del interfaz con el que trabajaría el experimentador sería la siguiente:



Fig.87: Form.1

⁴ “Activar” y no “abrir”, ya que en una de las válvulas solenoide se produce la apertura con el paso de corriente, mientras que en la otra ocurre lo contrario.

6.9. EL COLECTOR

Para realizar la mezcla de corrientes es necesaria una pieza a la cual se la puedan unir varios puertos y que garantice una perfecta estanqueidad. Existen varias empresas que comercializan este tipo de piezas, pero para garantizar una completa compatibilidad con el material anteriormente seleccionado, nos hemos decantado de nuevo por la empresa norteamericana *Cole-Parmer*.

Esta empresa fabrica colectores, en diferentes materiales, de 2, 4, 6, 8 y 10 entradas con una salida. La mejor opción es la de 8 entradas; 6 de ellas para corrientes olorizadas, otra para la corriente constante y la última para la corriente en estado de no funcionamiento. A continuación se muestran los materiales disponibles y sus características:



Fig.88: Colector de 8 entradas



Fig.89: Pieza roscada de acople con el colector

<i>Material</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Presión máx</i>
<i>Acero Inox. 304</i>	<i>desde -54°C hasta 121°C</i>	<i>238,160 Atm</i>
<i>Nylon</i>	<i>desde -54°C hasta 82°C</i>	<i>13,609 Atm</i>
<i>Polipropileno</i>	<i>desde 0°C hasta 99°C</i>	<i>10,206 Atm</i>
<i>Teflón</i>	<i>desde -129°C hasta 150°C</i>	<i>8,105 Atm</i>

Tabla 14: Características según el material utilizado en el colector

Es muy importante la elección del material de fabricación de esta pieza, ya que en el caso de utilizar técnicas *fMRI*, no debemos situar ninguna pieza metálica cerca del paciente para no alterar sus lecturas. La elección perfecta sería un colector de Teflón (PTFE).

En la tabla de características dada por el fabricante se observa que su rango de temperaturas se ajusta holgadamente al funcionamiento del olfatómetro; mientras que las presiones de trabajo en ningún caso alcanzarán las 8 atmósferas establecidas como límite superior del componente.

El material en el que está fabricado el colector es ***Politetrafluoruroetileno (PTFE)***, el cual es un polímero basado en el fluorocarbón. Está formado por la polimerización de radicales libres de tetrafluoruroetileno, tratándose de una cadena de átomos de carbono donde cada uno de estos átomos tiene dos átomos de flúor unidos a él. Se trata de un polímero biocompatible de baja constante dieléctrica.

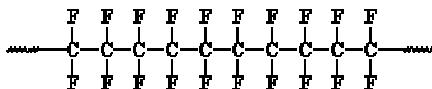


Fig.90: Esquema del tetrafluoruroetileno

Este polímero es hidrófobo (repele el agua), biológicamente inerte (ni siquiera reacciona con oxígeno), no es biodegradable y posee buenas propiedades mecánicas (baja fricción). La estabilidad del PTFE está relacionada con la fuerza del enlace flúor-carbón. En el campo de la medicina, el PTFE se utiliza en injertos arteriales, catéteres, suturas y en cirugía facial y de reconstrucción, ya que es un material que el cuerpo humano no suele rechazar. Quizá, el único inconveniente achacable a este material es el desgaste que puede sufrir bajo condiciones de fricción o abrasión extremas (no es el caso), que implicarían una pérdida de material y de las propiedades que buscamos en el campo de la medicina (material inerte).

Para esta configuración (8inlet-1oulet; Teflón), existen 3 variantes según el tipo de puertos de conexión:

<i>Ioutlet NPT(F)</i>	<i>8inlet NPT(F)</i>	<i>Orificio interior</i>
<i>1/4"</i>	<i>1/8"</i>	<i>0,17"</i>
<i>3/8"</i>	<i>1/4"</i>	<i>0,20"</i>
<i>1/2"</i>	<i>3/8"</i>	<i>0,20"</i>

Tabla 15: Medidas Standard que ofrece el fabricante

Para seleccionar entre estos tres tipos, hay que tener en cuenta el tamaño de la conexión al colector y al tubo al que se unirá posteriormente. Para las conexiones que enlazarán con los filtros contenedores de los olores se muestran dentro del catálogo “on-line” piezas de ajuste con un puerto con rosca 3/8” NPT (M) a un lado, y una boquilla estriada para tubos de 1/4” de diámetro interior (*ref: c-30621-57*). Para la salida hay que encontrar una pieza con un puerto roscado 1/2” NPT (M) a un lado y una boquilla estriada al otro; existen piezas de este tipo con terminales estriados para tubos de 1/4”, 1/2” y 3/4” de diámetro interior; lo más lógico será utilizar el tubo de 1/4” de diámetro interior que ya se utilizó antes de separar la corriente en 2; por lo tanto será este el modelo elegido (*ref: c-30621-74*).

A continuación de la salida del colector se sitúa el adaptador nasal. Dentro del grupo de los adaptadores nasales existen dos tipos: los que sólo cubren la nariz, y los que cubren tanto la nariz como la boca. Según las demandas del facultativo es preferible utilizar un adaptador del segundo tipo, para evitar así que se inhale aire por la boca durante la administración. Existe una gran variedad de modelos, pero el modelo elegido es el “*ComfortGel™ Nasal Mask with Headgear*” de la empresa *Respironics*.



Fig.91: “ComfortGel™ Nasal Mask with Headgear”

Características de la mascarilla nasal:

- Fabricada con Gel que aporta comodidad y un perfecto ajuste
- Medidas ajustables a cualquier paciente
- Sin Látex
- Brazo de soporte frontal flexible para facilitar su uso
- Ajuste sencillo para el cambio de paciente

6.10. LOS TUBOS

Para seleccionar el tubo que conecte los dispositivos citados anteriormente hay que tener en cuenta los siguientes factores:

- Compatibilidad de material con el fluido de trabajo (resistencia química)
- Rango de temperaturas de funcionamiento
- Certificados
- Compatibilidad de medidas (diámetros y longitudes) con los dispositivos anteriormente seleccionados.

La empresa norteamericana Cole-Parmer ofrece un gran abanico de materiales poliméricos para la fabricación de sus tubos. A continuación se muestra una tabla que refleja algunos de estos materiales y sus principales características:

Formulación	Rango de temperaturas	Certificados	Resistencia química					
			Ácido débil	Ácido fuerte	Base débil	Base fuerte	Ozono	Luz UV
Bev-A-Line® IV	-51 a 71°C	FDA, USP, USDA,	B	D	B	B	D	—
C-FLEX®	-73 a 135°C	FDA, USP, USDA, GMP	A	A	A	A	—	B
Chemfluor® 367	-240 a 260°C	FDA	A	A	A	A	A	—
Kynar®	-40 a 127°C	FDA, USP, USDA	A	A	A	A	A	A
Norprene®	-60 a 135°C	GMP	A	B	A	C	A	B

<i>PFA</i>	<i>-195 a 260°C</i>	<i>FDA, USP, GMP</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>
<i>PFA-450 high-purity</i>	<i>-195 a 260°C</i>	<i>FDA, GMP</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>
<i>PharMed®</i>	<i>-59 a 135°C</i>	<i>FDA, USP, NSF, GMP</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>B</i>
<i>Polietileno</i>	<i>-73 a 80°C</i>	<i>FDA, USDA</i>	<i>A</i>	<i>D</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>A</i>
<i>PTFE</i>	<i>-240 a 260°C</i>	<i>FDA, USP, GMP</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>
<i>Tygon®, FEP-lined</i>	<i>-40 a 82°C</i>	<i>FDA*, USP*, GMP</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>B</i>
<i>Tygon®</i>	<i>-70 a 52°C</i>	<i>FDA, USP, GMP</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>B</i>

Tabla 16: Características de los tubos según el materia. Clasificaciones de resistencia química:

A—Sin daños después de 30 días de exposición continua.

B—Apenas sin daños después de 30 días de exposición continua.

C—Después de 7 días de exposición continua puede producirse agrietamiento, pérdida de dureza y decoloración.

D—No recomendado en casos de uso continuo; puede ocurrir un daño inmediato.

"_" —Datos no disponibles o no aplicables.

Certificados:

FDA (United States food and drug administration)

USP (United States Pharmacopoeia)

USDA (U.S. Department of Agriculture)

GMP (Good Manufacturing Practices)

Es difícil elegir entre tanta variedad de materiales, ya que las condiciones de funcionamiento del dispositivo no son demasiado exigentes. De entre los anteriores se ha seleccionado el PFA en diferentes diámetros por razones de resistencia química y de flexibilidad.

Los polímeros de *Perfluoroalkoxy (PFA)* tienen las mismas ventajas de el PTFE con la estructura: $[CF(OR)_2-CF_2(CF_2-CF_2)_n]_m$ OR. Su resistencia química es comparable con el PTFE, pero a diferencia de éste es translúcido y ligeramente flexible. Será esta última propiedad la que lo diferencie más notablemente del anterior para utilizarlo en la fabricación de tubos. Tiene una resistencia mecánica y al calor mayor, siendo su punto de fusión de unos 305 °C

En nuestro caso, el n-butanol en concentraciones de hasta un 4% no puede considerarse un ambiente agresivo, pero la gran resistencia de este material, garantizará una larga vida útil del conjunto.

Ya que la mayoría de los dispositivos se encontrarán en el interior de una caja metálica de tamaño limitado, será vital la flexibilidad de los tubos que conecten los diferentes dispositivos. Estos tubos se suministran por *Cole-Parmer* y existen múltiples diámetros estandarizados sobre longitudes de 25 ft (7,62 m). El nombre comercial del tubo es *Hight-Purity PFA-450 Tubing*



Fig.92: Hight-Purity PFA-450 Tubing

La elección de los diámetros viene determinada por el tamaño de las conexiones de las válvulas solenoide, ya que solo ofrecen ajustes para tubos de 1,6mm de diámetro interior.

Las características y diámetros elegidos de cada tubo elegido se reflejan en la siguiente tabla:

<i>Material</i>	<i>PFA-450 (ref: c-06377-06)</i>	<i>PFA-450 (ref: c-06377-01)</i>
<i>Diámetro interior</i>	6,4 mm	1,6 mm
<i>Diámetro exterior</i>	9,6 mm	3,2 mm
<i>Grosor del tubo</i>	1,6 mm	0,8 mm
<i>Presión máxima a 70 °F(21°C)</i>	40.8 bares	26.8 bares
<i>Certificados</i>	FDA , GMP	FDA, GMP

Tabla 17: Características de los tubos seleccionados

Para conseguir un ajuste perfecto, que impida la desconexión de los tubos, existen abrazaderas reutilizables fabricadas en polímeros de Acetal que no se oxidan ni corroen. Están recomendadas para usos desde temperatura ambiente hasta 93°C. El nombre comercial de los mismos es *Plastic Hose Clamps* (ref: p-06832-02) y están fabricados por Cole-Parmer.

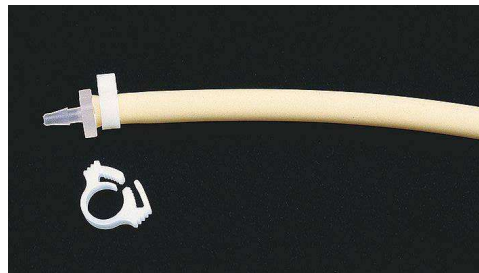


Fig.93: Plastic Hose Clamps

6.11. ESQUEMA DE MONTAJE MECÁNICO

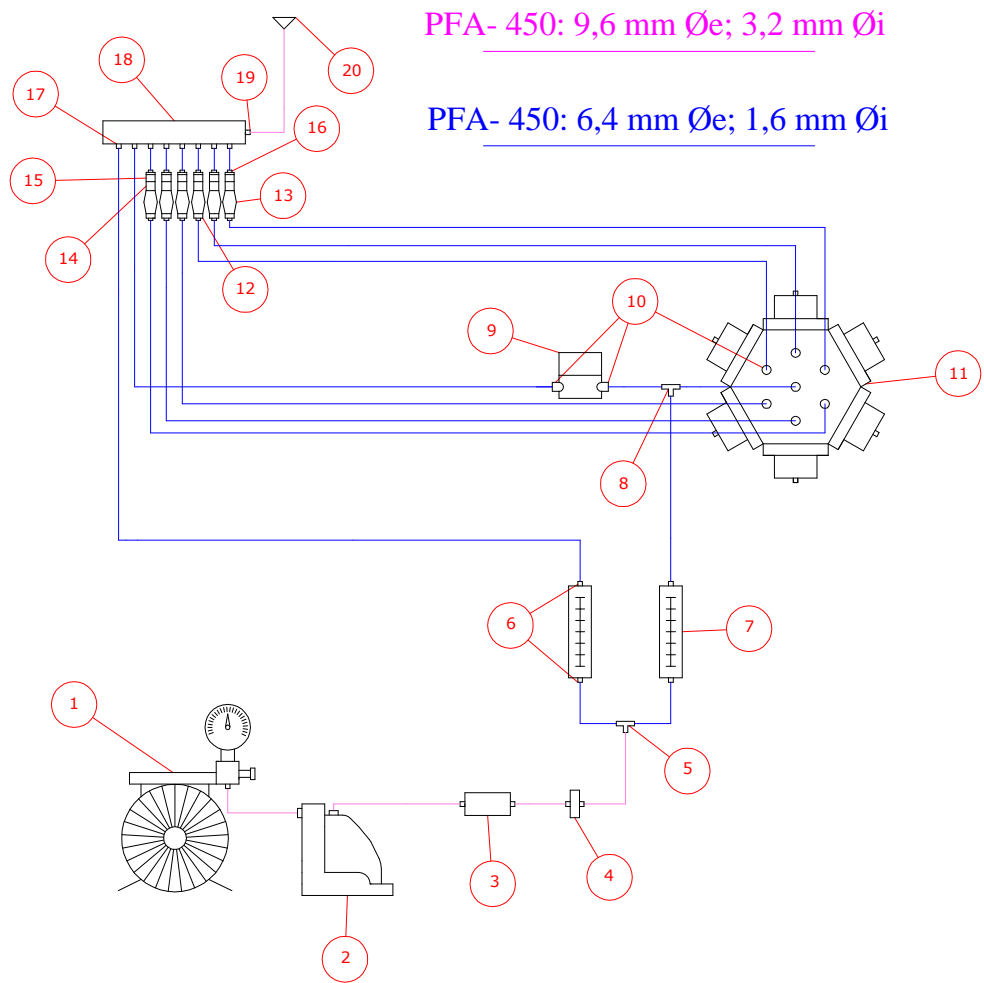


Fig.94: Esquema mecánico

Núm.	descripción	Núm.	descripción
1	Compresor	11	Válvula solenoide 6/1
2	Humificador	12	Pieza de ajuste Filtro-Tubo
3	Filtro de CarbónVegetal	13	Filtro contenedor
4	Filtro de partículas	14	Pieza de ajuste Filtro-v.antirretorno
5	Pieza en forma de T	15	Válvula antirretorno
6	Pieza de ajuste caudalímetro-Tubo	16	Pieza de ajuste V.antirretorno-Tubo
7	Caudalímetro	17	Pieza de ajuste Tubo-Colector
8	Pieza en forma de T	18	Colector
9	Válvula solenoide 1/1	19	Pieza de ajuste Colector-Tubo
10	Pieza de ajuste válvula-Tubo	20	Adaptador nasal

Tabla 18: Descripción de los componentes

6.12. ESQUEMA DE MONTAJE ELÉCTRICO

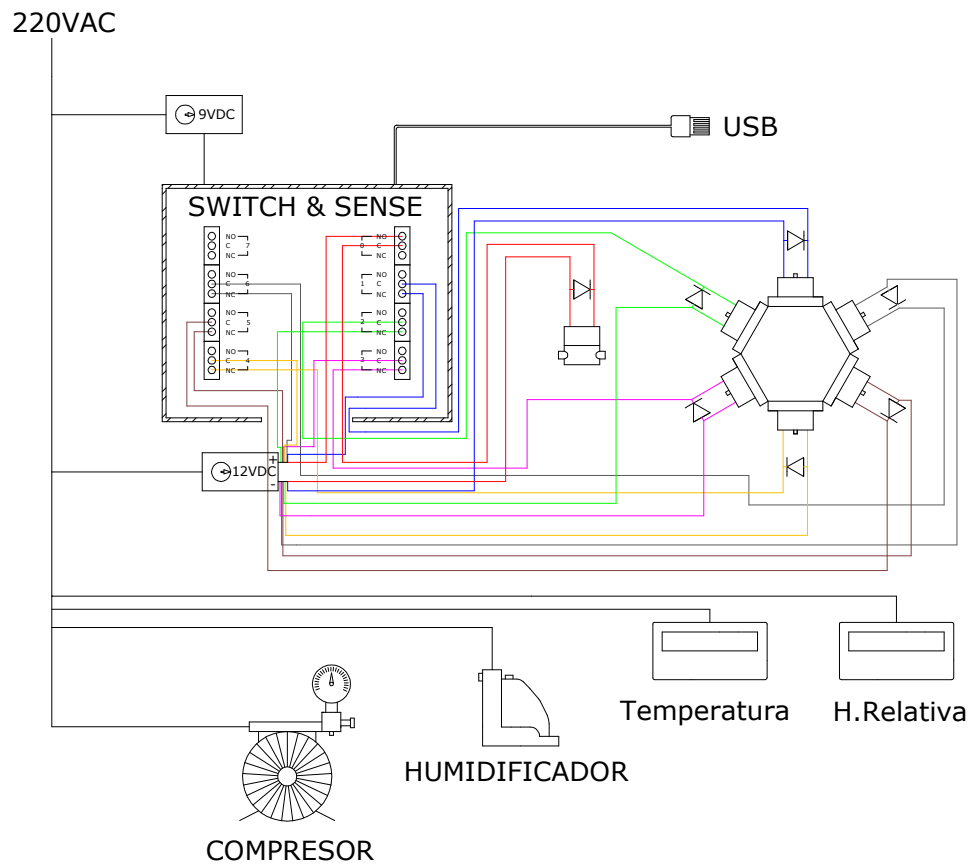


Fig.95: Esquema eléctrico

7. DESARROLLO DE UN LABORATORIO DE OLFATOMETRÍA

A pesar del importante papel del olfato, su estudio ha quedado relegado en comparación con el resto de sentidos. Causas como la escasa educación sanitaria sobre este sentido, su pérdida de importancia en el contexto general de la sensorialidad y la facilidad con que sus alteraciones pasan desapercibidas han contribuido a un relativo abandono en comparación con otros sentidos en el marco de las investigaciones médicas.

En 1992, en la conferencia de la Asociación Americana de Ciencias Químico-receptivas (AChemS, en sus siglas en inglés), se establecieron una serie de criterios para el registro y difusión de potenciales evocados químico-sensoriales, con la intención de servir de guía en las investigaciones en este campo relativamente nuevo, determinándose para ello unos estímulos y parámetros de registro concretos. Las directrices propuestas se basaban en la experiencia acumulada a lo largo de una década en este tipo de estudios.

7.1. PARÁMETROS DE REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS

1. Para el registro de potenciales evocados se sugiere un ancho de banda de 0.1-35Hz. Es conveniente especificar dentro de cada investigación que método de filtrado de señales se ha utilizado, el ancho de banda usado, así como las características del filtro.
2. Se considera crucial la monitorización del electrooculograma para obtener buenos registros. La distorsión de los registros debido al movimiento ocular puede evitarse eliminando aquellos que estén alterados, o ajustándolos mediante algoritmos de corrección.
3. Se recomienda el uso de derivaciones de electrodo monopares en vez de bipolares.
4. La disposición de los electrodos sobre el cuero cabelludo debe seguir la disposición recomendada por el Sistema 10-20, de cara a poder comparar resultados con otros experimentos. Este sistema goza de un amplio reconocimiento internacional

7.2. PARÁMETROS DE ESTIMULACIÓN DE POTENCIALES EVOCADOS

Los parámetros de estimulación son la parte más crucial para la obtención de valores fiables de potenciales evocados. Por esta razón, el olfatómetro debe estar libre de contaminación por patógenos o sustancias químicas que puedan afectar a la calidad del estímulo o a la salud del paciente. Es necesaria una limpieza rutinaria del equipo con aire seco por parte de los investigadores. Otro factor crítico es la contaminación química de los tubos y válvulas debido al efecto de adhesión de sustancias químicas, o al hecho de que estas partes de los equipos estén fabricadas con materiales de propiedades estimuladoras a nivel quimicosensorial. Por lo tanto, se recomienda la construcción de estas partes del olfatómetro con materiales inertes tales como teflón, cristal, acero inoxidable u otros equivalentes usados para aplicaciones similares. Además, aquellas partes del olfatómetro que estén en contacto con las secreciones nasales del paciente deben ser esterilizadas o cambiadas por otras.

1. Se desaconseja el uso de chorros o pulsos de aire olorizado ya que las sensaciones táctiles junto a una posible estimulación del nervio trigémino falseando los registros obtenidos hasta el punto de hacerlos irreconocibles. Por el contrario, se recomienda la presentación de los estímulos olfativos dentro de un flujo de aire constante, aproximando la presentación del estímulo a una onda cuadrada.
2. La corriente de aire olorizado presentada al paciente debe ser humidificada por encima del 50 de humedad relativa, para asegurarnos de que no causar sequedad nasal (especialmente para aquellos experimentos en los que el caudal de aire dispensado sea superior a 1l/min. Para ello, es aconsejable el uso de agua destilada, libre de contaminantes químicos o biológicos.
3. Las corrientes de aire a diferente temperatura de la del cuerpo humano pueden causar sensación de incomodidad y afectar al registro de los potenciales así como a su interpretación. Se aconseja calentar la temperatura de la corriente dispensada hasta una temperatura cercana a la del cuerpo humano con el fin de reducir la sensación térmica y eliminar la posibilidad de producir estimulaciones ajenas al experimento.
4. Se debe tener un cuidado especial con que no se produzcan ruidos sincronizados con el barrido de grabación de los potenciales tales como los de apertura/cierre de las válvulas. Este tipo de ruidos podrían evocar potenciales auditivos que enmascararían la señal propia debida a los estímulos olfativos dispensados. Los sonidos así como cualquier otro tipo de estímulos ocurrentes

antes de la dispensación de la corriente de aire olorizado pueden actuar como un estímulo de aviso generando un potencial conocido como Variación Contingente Negativa (VCN). Un intervalo entre estímulos constante también puede producir un potencial VCN por lo que se recomienda esperar un tiempo largo o variable entre dos estimulaciones olfativas.

5. A nivel médico, se debe describir la fase del ciclo respiratorio en la cual se han presentado los estímulos. Los estímulos presentados asincrónicamente con la respiración deben ser notificados en el informe del experimento así como otras modificaciones de la respiración normal, tales como el cierre velofaríngeo.

6. La elección de una determinada sustancia odorífera debe estar de acuerdo al propósito del experimento. La mayoría de los estímulos quimicosensoriales pueden estimular tanto los nervios olfativos como el nervio trigémino. A menos que el objetivo del experimento sea la estimulación de ambos tipos de nervios, se aconseja utilizar sustancias que eviten o al menos minimicen una respuesta mixta.

7. Se deben describir tanto el caudal de aire empleado para la estimulación como la concentración sustancia odorífera empleada para producir el potencial evocado.

Además de esta serie de recomendaciones a nivel experimental, existen otras condiciones para la realización del experimento de forma rigurosa que conviene tener en cuenta. La mayoría de estas condiciones de estudio dependen directamente del ambiente físico donde las pruebas son realizadas. Para el caso de la olfacción, las principales son: el control de las estimulaciones olfativas ajenas a la estimulación en estudio, la eliminación de la distracción psicológica, las condiciones ambientales del aire respirado y un ambiente confortable para que una correcta evaluación del paciente.

De acuerdo con estos criterios, el laboratorio en el que se realicen los test debería estar dividido en varias zonas, cada una con una función específica dentro del marco global del experimento: una sala de espera donde los pacientes objeto de estudio puedan aguardar, una sala de preparación de muestras, uno o más despachos donde poder analizar los resultados obtenidos, así como desarrollar nuevos experimentos a nivel teórico, y por último una sala donde llevar a cabo el estudio. Cada laboratorio es libre de ampliar sus instalaciones en la medida de sus posibilidades, entendiendo el orden de estancias anterior como un listado de recursos mínimos con los que trabajar adecuadamente.

El olfatómetro aquí diseñado va a ser usado dentro de un proyecto más amplio a nivel médico en un hospital, y a pesar de que lo idóneo sería un diseño a medida de un laboratorio olfatómetrico, controlando tanto la disposición de los equipos empleados como de las salas, la realidad impone un diseño flexible, más generalista, en el que al final las restricciones presupuestarias, de espacio y la distribución existente en el hospital marcarán su posible realización. Por lo tanto, continuaremos ideas acerca de cómo debería ser el laboratorio ideal, sin entrar en cálculos pormenorizados que deberán hacerse una vez que el proyecto disponga de un lugar concreto en el que poder realizarse.

La sala de espera debería situarse en la parte anterior o externa, cumpliendo básicamente dos funciones. Por un lado, aclimatar las fosas nasales a la temperatura y humedad propuestas para la realización del estudio. El tiempo de aclimatación estará a juicio del facultativo responsable del experimento, y variará dependiendo de las condiciones externas: será necesario un mayor tiempo de aclimatación cuanto más extremas sean las condiciones en el exterior. Por otro lado, la sala de espera sirve para explicar el objeto y el mecanismo del estudio, haciendo énfasis en aquellos aspectos dependientes del paciente que tienen una mayor influencia en los resultados a obtener. Un ejemplo de esto es la respiración.

La sala de preparación de muestras debería contener una campana extractora de aire donde realizar la preparación y manipulación de las muestras, a fin de no “contaminar” el aire con olores que puedan habituar al paciente antes de la realización del estudio y por lo tanto, distorsionar los resultados.

Una vez el paciente se ha aclimatado a la temperatura y humedad deseadas, se ha relajado, y se le ha explicado la metodología del estudio así como aquellos aspectos (función del experimento) en que tiene que colaborar, se le hace pasar a la sala de EEG o fMRI, según el caso, en la que se va a realizar el estudio. En el caso de usar la EEG como técnica de diagnóstico, dispondremos de una camilla donde situar al paciente, un equipo de electrodos y un ordenador donde poder monitorear las señales obtenidas así como controlar el olfatómetro. En el caso de la resonancia magnética funcional, el diseño de la sala es mucho más complicado y corresponde a especialistas en ingeniería sanitaria, debido a los numerosos condicionantes que esta técnica conlleva. Para que el sistema MRI funcione de un modo óptimo es necesario que la sala donde se encuentre disponga de un apantallamiento especial para evitar que las imágenes obtenidas puedan verse distorsionadas por interferencia externas. Esto se consigue mediante una jaula de Faraday, revistiendo las paredes de la sala con paneles de cobre o metálicos tipo “sándwich”. Además, mediante la colocación adicional de planchas de acero-silicio (en función de las características y disposición del equipo) se consigue reducir la máximo

los efectos de los campos magnéticos generados por la MRI de tal manera que no interfieran en las áreas cercanas.

La colocación del olfatómetro dentro de la sala de estudio dependerá del criterio del facultativo, ya que dentro de la comunidad científica existe cierta disparidad de opiniones sobre si lo más conveniente es situarlo en una sala contigua y pasar a través de la pared únicamente el tubo a través del cual se dispensa el olor, o por el contrario colocar el olfatómetro entero en la sala de experimentos y dotarla de cierta flexibilidad para otro tipo de estudios neuropsicológicos en los que el olfatómetro sea necesario (diagnósticos de Parkinson, grado de epilepsia, trastornos cognitivos...).

Como hemos visto anteriormente, una vez controlados los factores ajenos al experimento capaces de distorsionarlo, queda conseguir unas condiciones de confort termohigrométrico en las que poder verificar correctamente la evocación de potenciales evocados olfativos. El laboratorio de olfatometría, al ser parte de un hospital, debe cumplir con la norma UNE 100713 de Septiembre de 2005, que contiene los “requisitos que deben cumplir las instalaciones de acondicionamiento de aire en hospitales u otros edificios con actividades similares”. El campo de aplicación de esta norma engloba a todos los tipos de locales que aparecen en la columna 2 de la tabla 5 de dicha norma, así como al resto de locales de exigencias similares.

Para nuestro caso, las exigencias que deberá cumplir el laboratorio son las correspondientes al punto 1.5.1 de la siguiente tabla, correspondientes a “Salas para pequeñas exploraciones”:

1	2	3	4	5	6	7	8
	Área de hospital Grupo de locales Tipo de local	Clase de local	Caudal mínimo de aire exterior ¹⁾ m ³ /(h.m ²)	Condiciones ambientales ⁸⁾		HR ⁸⁾ %	Presión sonora máxima ²⁾ dB(A)
				Temperatura mín. °C	Temperatura máx. °C		
1.5	Otras áreas						
1.5.1	Salas para pequeñas exploraciones	II	10	22	26	45-55	40
1.5.2	Sala despertar fuera del área del quirófano	II	10	22	26		35
1.5.3	Pasillos	II	10	24	26		40
1.5.4	Rayos X	II	10	24	26		40
1.5.5	Salas de exploración	II	10	24	26		40

Además de asegurar unas determinadas condiciones de temperatura y humedad, uno de los cometidos específicos de las instalaciones de aire acondicionado es la consecución de una determinada calidad de aire interior, reduciendo en grado variable la concentración de sustancias contaminantes tales como polvo, microorganismos, sustancias odoríferas, o cualquier otro tipo de sustancia no deseada contenida en el aire.

En el punto 2 del apartado 5 de la norma UNE 100713:2005, relativo a las exigencias fisiológicas e higiénicas, se definen las exigencias de calidad de aire para cada tipo de local; así como los requerimientos acerca de la cantidad mínima de aire exterior que se debe aportar, la posibilidad de recircular aire del interior y las restricciones a la circulación de aire entre locales.

Por razones higiénicas, en un hospital existen diferentes tipos de exigencias respecto a la calidad del aire, dividiéndose las zonas en dos tipos de locales:

- Local de clase I: con exigencias muy elevadas.
- Local de clase II: con exigencias habituales.

Cada uno de estos tipos de locales requiere de varios niveles de filtración, según que tipo de local se trate:

- Local de clase I: tres niveles de filtración
- Local de clase II: dos niveles de filtración.

Los niveles de filtración están constituidos, como mínimo, por los tipos de filtros que aparecen en la siguiente tabla (el laboratorio de olfatometría, al tratarse de un local de clase II, necesitaría un mínimo de dos niveles de filtración):

Nivel de filtración	Clase de filtro	Norma
1º	F 5	UNE-EN 779
2º	F 9	UNE-EN 779
3º	H 13	UNE-EN 1822-1

Según la norma, por motivos higiénicos, los niveles de filtración deben disponerse de la siguiente manera:

- 1º nivel de filtración: en la toma de aire exterior, si el conducto tiene una longitud mayor de 10m; en caso contrario, se debe colocar en la entrada de aire de la central de tratamiento de aire o después de la eventual sección de mezcla.
- 2º nivel de filtración: después de la unidad de tratamiento de aire y al comienzo del conducto de impulsión.

- 3^{er} nivel de filtración: lo más cerca posible del local a tratar, o bien en la proximidad del grupo de locales de un mismo tipo. En el caso de locales de clase I, en la propia unidad terminal de impulsión de aire.

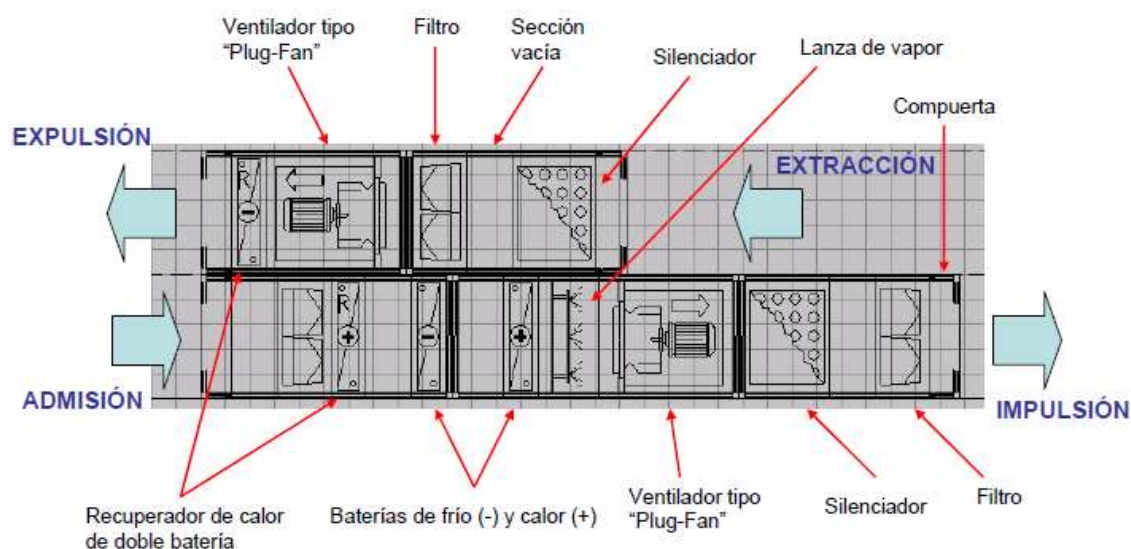
Nuestro caso, a pesar de llamarse “laboratorio de olfatometría”, no es propiamente un laboratorio en el sentido clínico de la palabra, ya que las muestras que se van a preparar son concentraciones de un alcohol impregnadas en un papel absorbente, y no se va a preparar medicación ni se van a manipular otros compuestos químicos que no sean el alcohol citado. Se trata de una sala donde realizar exploraciones neuropsicológicas (local clase II), por lo que necesita dos niveles de filtración, con filtros clase F5+F9.

En el apartado 5.2.3 de la norma, se hace referencia a la cantidad mínima de aire exterior impulsado, estableciendo que en todo caso “el caudal de aire impulsado debe ser mayor o igual que el caudal de aire exterior mínimo”. Sobre la posible utilización de aire recirculado, el apartado 5.2.4 dice que ésta está sujeta a reservas de carácter higiénico-tóxicas, pudiéndose utilizar siempre y cuando se haga pasar por los mismos niveles de filtración establecidos en el apartado 5.2.2. En nuestro caso, al tratarse de un local muy pequeño y no tener una necesidad importante de recirculación de aire, optaremos por no usarlo.

El nivel sonoro máximo permitido para las distintas zonas acondicionadas viene definido en la tabla 5, que en nuestro caso correspondería a una presión sonora máxima de 40 dB(A). En el apartado 5. 3 de la norma se recomienda el uso de atenuadores acústicos (silenciadores) para no sobrepasar el nivel máximo permitido.

A continuación definimos los elementos necesarios que debería tener un climatizador capaz de cumplir con los requerimientos exigidos en la norma UNE100713:2005, y a la vez ser capaz de conseguir las condiciones termohigrométricas óptimas para el desarrollo del experimento.

En apartado 6.5 de esta norma, “Componentes de las instalaciones de acondicionamiento de aire”, se especifican cuales son los requisitos a cumplir tanto por parte de la instalación de acondicionamiento, como por parte de los componentes de la unidad de tratamiento de aire.



El climatizador propuesto cumple con todas las exigencias recogidas en la norma relativas a la disposición de los componentes, así como a las características de los mismos. En cuanto a lo primero, se establece que “las unidades de tratamiento de aire (...) deben ser de fácil acceso para el personal de servicio y de mantenimiento (...) y se deben dimensionar de forma que se asegure el funcionamiento, mantenimiento y limpieza de todas sus partes y componentes, incluyendo los locales donde estén montadas, bajo los aspectos de un elevado nivel de seguridad en el funcionamiento y altos requisitos higiénicos.”

Sobre las características de los componentes, la norma establece los niveles de filtración que deben ser empleados, el uso de silenciadores, la posibilidad de humectar el aire de impulsión, la instalación de atenuadores acústicos (silenciadores), el uso de ventiladores con variador de frecuencia acoplados a motores (plug fans) para evitar el “desprendimiento de partículas de las correas o poleas”, y el uso de recuperadores de energía. Para esto último, hemos elegido recuperadores de calor aire-agua con baterías, ya que evitan la transmisión de partículas, microorganismos y gases contaminantes desde el aire de extracción al de impulsión.

El dimensionamiento de las unidades de producción (frío y calor) dependerá del resultado del cálculo de cargas térmicas del local a climatizar, que variará en función de parámetros tales como: localización dentro del hospital, zona climática, orientación, coeficientes de transmisión de la envolvente del local, puentes térmicos, ocupación, carga interna derivada del uso de equipos, etc... El climatizador podrá acoplarse al sistema de producción propio del hospital, o bien a un grupo de producción propio dándole a la instalación un carácter autónomo.

Se pretende que todas estas pautas sirvan de guía a la hora de diseñar la instalación de climatización, ya que esta variará de manera importante en función de las características del local elegido para servir de “laboratorio de olfatometría”. Es por esto que no entramos a definir aspectos tales como las unidades terminales de impulsión/extracción de aire, dimensionado de conductos, emplazamiento de unidades, etc..., los cuales también se encuentran definidos en la norma UNE 100713:2005.

8. PRESUPUESTO

En la primera parte de este apartado se muestra el coste del material seleccionado y las unidades necesarias para la construcción del olfatómetro. Los precios se dan en dólares porque todas las piezas se compran a empresas americanas. Falta introducir los gastos de envío, que no se han incluido ya que no se conoce aun a cuanto ascienden.

En una segunda parte, se darán precios aproximados del “climatizador tipo” diseñado para asegurar unas condiciones apropiadas de temperatura y humedad en el modelo de laboratorio pensado para realizar los experimentos.

8.1. PRESUPUESTO DE LOS MATERIALES DEL OLFATÓMETRO

<i>Descripción</i>	<i>Modelo</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Empresa sumini-</i> <i>stradora</i>	<i>Referencia</i>	<i>precio (\$)</i>	<i>Unidades</i> <i>necesarias</i>
<i>Compresor</i>	John Bunn Compresso r410 A	John Bunn	Graham-Field Brand	JB0120-003	\$500.00	1
<i>Humidificador</i>	H2 Heated Humidifier	Respironics	Oximesa S.L.	/	\$271.70	1
<i>Filtro de carbón vegetal activo</i>	Low Pressure Disposable Air Purifier	Koby filtration products	BCP instruments	/	/	2
<i>Adaptador filtro vegetal-tubo</i>	1/4 pipe to 3/4 hose	Koby filtration products	BCP instruments	KF2	/	2
<i>Filtro de partículas</i>	disponsabl e in-line gas filter	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-02917-60	\$553.00 / paq de 5ud. (USD)	1 paquete de 5 unidades
<i>Adaptador en forma de T</i>	Te 1/8X1/4"	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-30401-64	\$8.85 / paq de 10 ud. (USD)	1 paquete de 10 unidades
<i>Caudalímetro</i>	150-mm direct flowmeter	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-32003-12	\$164.00 / ud. (USD)	2
<i>Adatador Caudalímetro-tubo</i>	NPT male pipe adapter	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-06365-41	\$9.40 / paq de 25ud. (USD)	1 paquete de 25 unidades
<i>Adaptador Caudalímetro-tubo</i>	Male Pipe Adapter, Nylon, 1/8" x 1/4",	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	EW-30621-32	\$5.90 / paq de 10 ud. (USD)	1 paquete de 10 unidades

<i>Panel indicador de humedad</i>	Panel Mount Humidity Indicator	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-37406-00	\$70.50 / ud. (USD)	1
<i>Sensor de humedad</i>	Duct Mount Humidity Sensor	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-37406-52	\$176.00 / ud. (USD)	1
<i>Panel indicador de temperatura</i>	Temperature Controller, 230 VAC	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-93285-10	\$176.00 / ud. (USD)	1
<i>Termopar</i>	Type J Pipe plug thermocouple probes; 1/4" NPT (M); plug	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-08517-73	\$39.00 / ud. (USD)	1
<i>adaptador T para el termopar</i>	Pipe fittings, Tee NPT(F)	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-06482-82	\$28.50 / ud. (USD)	1
<i>adaptador en forma de T</i>	Multiport connector; 3-way; tube OD, 1 to 4 mm	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	EW-06473-02	\$79.00 / paquete de 10 ud. (USD)	1 paquete de 10 unidades

<i>Descripción</i>	<i>Modelo</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Empresa suministradora</i>	<i>Referencia</i>	<i>precio (\$)</i>	<i>Unidades necesarias</i>
<i>Filtro contenedor del estímulo</i>	Millipore Swinnex Filter Holders 13mm	Fisher-Scientific	Fisher-Scientific	SX0001300	Pack de 10: \$59.00	2 paquetes de 10 unidades cada uno
<i>Adaptador filtro-rosca</i>	Plastic luer fittings, Female luer x 1/4-28 UNF thread	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	P-30504-35	\$16.50 / paquete de 25 (USD)	1 paquete de 25 unidades
<i>Adaptador filtro-tubo</i>	Plastic luer fittings, Male luer lock x 1/16" hose barb,	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	P-30504-00	\$14.25 / paquete de 25 (USD)	2 paquete de 25 unidades
<i>Válvula anti-retorno</i>	Cole-Parmer inert in-line outlet check valve	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-01355-10	\$86.50 / ud (USD)	7 unidades
<i>Válvula solenoide 6/1</i>	Cole-Parmer® Manifold Direct Lift Solenoid Valve	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	A-01356-16	\$573.00 / ud (USD)	1
<i>Válvula solenoide 1/1</i>	Cole-Parmer® Two-Way Valve; normally open	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	P-01367-71	\$122.00 / ud (USD)	1
<i>Adaptador válvula solenoide-tubo</i>	Compression fitting, Teflon®, Kel-F®, 1/4-28 UNF(M) x 1/8" OD	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	P-01366-10	\$48.50 / paquete de 10 (USD)	1 paquete de 10 unidades
<i>Colector</i>	PTFE Manifold; 8 OUTLETS; 3/8" INLET NPT(F)	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-31521-23	\$124.00 / ud (USD)	1
<i>Adaptador v.anti-retorno -tubo 1/16" DI</i>	UNF male pipe adapters	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-30704-84	\$14.75 / paquete de 10 (USD)	1 paquete de 10 unidades

<i>Adaptador colector-tubo 1/4" DI</i>	Male Pipe Adapter, Nylon, 3/8" x 1/4"	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-30621-57	\$6.80 / paquete de 10 (USD)	1 paquete de 10 unidades
<i>Adaptador colector-tubo 1/2" DI</i>	Male Pipe Adapter, Nylon, 1/2" x 1/2"	Cole-Parmer	Hucoa-Erloss S.A.	C-30621-78	\$7.05 / paquete de 10 (USD)	1 paquete de 10 unidades
<i>Mascarilla nasal</i>	ComfortGel TM Nasal Mask with Headgear	Respironics	Oximesa S.L.	/	\$85.00	2
<i>Controlador de relees</i>	Switch & Sense 8/8	Measurement computing	/	/	\$299	1
Software	Softwire (Versión completa)	Measurement computing	/	/	\$995	1
Adaptador para Controlador de relés	Adaptador universal AC/DC	C.Setronic S.L.	C.Setronic S.L.	Mod.7020	\$ 8	2
Diodos	Diodos	/	/	IN4007 MD	\$ 0,10	7

Tabla 17: Presupuesto

El coste total del material asciende a **5306,90 \$**. Pero a esta suma habría que añadirle el coste de un ordenador con los requisitos mínimos del Switch & Sense y el de la caja de contención para todo el dispositivo. Su elección corresponde al equipo médico encargado de llevar a cabo el experimento, ya que serán ellos los que decidan donde ubicar el olfatómetro en función del espacio disponible, así como las características del ordenador en función el uso que le pretendan dar.

8.2. PRESUPUESTO DEL EQUIPO CLIMATIZADOR

El coste total de la climatización se divide en varias partes. Por un lado estaría el climatizador encargado tanto de la renovación del aire interior como de su tratamiento, así como los equipos de producción en caso de ser necesarios. Por otro lado estarían los materiales de la parte de difusión de aire (rejillas, difusores, conductos, compuertas reguladoras de caudal...). Estos últimos son imposibles de valorar, ya que se deberán determinar una vez se sepa como será el laboratorio, su superficie y su distribución.

Como se ha comentado anteriormente, no se sabe si los sistemas de producción de agua caliente y fría serán los mismos del hospital o autónomos. Además, al igual que el climatizador, dependerán en última instancia de la carga térmica a vencer, la cual es función de valores como los coeficientes de transmisión de los cerramientos, ocupación, cargas internas (iluminación, cargas propias de los equipos...), carga de ventilación, etc. Por lo tanto, aproximaremos un precio para el climatizador, a modo de precio indicativo.

Tras contactar con distintos fabricantes, nos decantamos por los climatizadores DAIKIN, por su especial eficiencia energética, sus características técnicas (perfil de aluminio con rotura de puente térmico, reducción de pérdidas de carga...) y la posibilidad de fabricarlos a medida.

El precio de uno con las características descritas en el apartado anterior está alrededor de **30000 €**. Al ser la parte más cara del total, quedará a criterio de los facultativos responsables en última instancia, la decisión de elegir un modelo según las especificaciones proporcionadas y una vez se tengan cálculos concretos que permitan dimensionarlos.

9. CONCLUSIONES

En el proyecto han quedado expuestas las bases teóricas para la realización de un experimento de diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer en fase precoz, mediante el diseño de un laboratorio de olfatometría, cuya parte más importante es un aparato llamado olfatómetro, el cual es capaz de dispensar estímulos olfativos a distintas concentraciones (en nuestro caso de n-butanol). Se hace necesario experimentar con él y pasar de una perspectiva exclusivamente teórica, a una teórico-empírica para poder establecer de un modo más preciso todos aquellos factores experimentales que influirán, probablemente de una manera determinante, en la obtención de unos resultados fiables y estandarizados con los que poder establecer comparaciones con otros estudios actualmente en curso, así como con futuros experimentos en el campo de la neuropsicología y la ingeniería biomédica acerca de la enfermedad de Alzheimer. La numerosa bibliografía existente sobre el tipo de enfermos de EA, las diferencias en función de factores como edad, género, dieta, hábitos, etc., así como las experiencias de las distintas líneas de investigación que se siguen en estos momentos, avalan un marco de experimentación mixto, donde cada equipo de investigadores debe decidir que importancia otorga a cada variable a la hora de sacar finalmente conclusiones.

En lo relativo al apartado principal de este proyecto, la construcción de un olfatómetro, se ha cumplido con los requerimientos principales para el diseño de un equipo de uso médico (materiales estériles, fácil limpieza...); además de con aquellos específicos de este experimento (empleo de materiales no ferrosos, control computerizado, entrega de diferentes estímulos...). Por último, se ha tratado de que los materiales y equipos elegidos para su construcción se ajustaran a un presupuesto razonable dentro de los márgenes que se manejan habitualmente en este tipo de equipos médicos.

El programa diseñado para la parte de control ha sido creado con el programa SoftWIRE, suministrado por el fabricante del Switch & Sense 8/8. Este proceso ha requerido de un trabajo previo de estudio de contenidos y estructura del mismo. No se ha podido llevar a cabo una simulación conjunta con el hardware, ya que la versión que suministra el fabricante sólo permite ejecutar el programa en una placa “demo”. Por lo tanto, habrá que solicitar el software completo para el correcto funcionamiento del mismo una vez se monte todo en el laboratorio de olfatometría. El coste del mismo también se ha introducido en el presupuesto antes descrito.

Una vez recibido el material cabe la posibilidad de conectar el sensor de humedad y el termopar de la temperatura a dos entradas del dispositivo electrónico Switch & Sense. Un sencillo programa como el descrito anteriormente permitiría

mostrar en la pantalla del ordenador los valores de humedad y temperatura en todo momento; además, para un control más preciso se podría utilizar el relé sobrante para habilitar un potenciómetro que regule el humidificador. El programa diseñado podría utilizar los valores de entrada de los sensores para habilitar el humidificador; manteniéndose de esta forma los niveles deseados durante toda la experimentación sin necesidad de prestar atención a las lecturas de los led.

Con el fin de agrupar todo el dispositivo, habría que seleccionar también una caja con resistencia suficiente para albergar todo el material de forma ordenada; por ejemplo, se pueden colocar el compresor y el humidificador en el nivel más inferior, y la parte electrónica y de control a un nivel superior para evitar el contacto del agua destilada con la parte de electrónica. Existen en el mercado cajas metálicas preparadas para ésto, las cuales disponen tanto en la parte delantera como en la trasera de planchas metálicas atornillables que permiten un fácil montaje de los led de lectura. La elección de la caja de contención adecuada se hará una vez recibido el material y montado el aparato para poder elegir así el tamaño adecuado.

En la segunda parte de este proyecto se han expuesto una serie de pautas de cara a la construcción del laboratorio donde realizar los experimentos olfatométricos descritos en la introducción. Por un lado, se han recopilado las recomendaciones descritas en estudios previos de esta disciplina, ampliándolas con aquellas que según nuestro criterio son igualmente fundamentales; y por otro lado, se ha diseñado un climatizador tipo siguiendo los requerimientos de la norma UNE 100713 relativa a “Instalaciones de acondicionamiento de aire en hospitales”. Controlar las condiciones termohigrométricas, así como las relativas a calidad de aire interior, en las cuales se desarrollará el experimento es uno de los puntos cruciales. Para ello, no sólo bastará con tener un sistema que mediante baterías y filtros controle estos aspectos, sino que también hará falta una red de difusión de aire precisa que evite corrientes y asegure que los estudios se realizarán con unas condiciones de confort adecuadas. Esta parte corresponde a la etapa de construcción del laboratorio, y dependerá en última instancia de la ubicación elegida. No sabemos aun si se usarán instalaciones existentes en el hospital o se construirá un módulo específico para ello. Dependiendo de esto, se elegirán equipos de producción autónomos: enfriadoras bomba de calor o enfriadora más caldera en el caso de que se ubique en un módulo nuevo; o conexión directa a la red de frío/calor del hospital en el caso de que se utilicen espacios ya existentes.

La disposición interna del laboratorio se considera otro factor importante. A tal efecto, se recomienda una disposición flexible, de tal forma que según se vaya adquiriendo experiencia en este tipo de investigación, se pueda modificar en caso de ser necesario para maximizar los recursos y evitar posibles factores externos que alteren el

desarrollo del experimento, como por ejemplo el ruido. Además, se ha demostrado a través de numerosos ensayos en experimentos parecidos, que un estado de relajación en el paciente facilita la obtención de datos fiables durante el experimento. Es por ello que se sugiere habilitar una zona en la cual se le explique al sujeto las pruebas que le van a ser practicadas, y que también sirva para aclimatarle a unas condiciones de temperatura y humedad parecidas a las del ensayo, y evitar de esta manera una posible excitación del nervio trigémino que confunda los datos obtenidos.

Una posible aplicación de este dispositivo, aparte de la que el facultativo pretende darle, es su uso para cuantificar la pérdida de olfato en casos de anosmia severa. Se trata de una enfermedad que afecta al 2% de la población, casi en la misma medida que la ceguera o la sordera. Los ensayos actuales se basan en la administración de fuertes olores al paciente, de forma que éste pueda reconocerlos y cuantificarlos; siendo imposible llevar a cabo este tipo de ensayos en pacientes de menores de diez años, ya que los resultados no serían concluyentes.

Por último, se deja para un desarrollo más detallado la determinación de la pérdida de carga total de la instalación, ya que los datos proporcionados por los fabricantes son insuficientes, y es imposible su cálculo teórico. Se sugiere un cálculo experimental una vez se tengan todos los equipos dispuestos y se decida la disposición final de los mismos.

10. BIBLIOGRAFÍA

10.1. LIBROS Y ARTÍCULOS CONSULTADOS

- BARCELÓ, F., PERIÁÑEZ, J.A., KNIGHT, R.T., “Think differently: a brain orienting response to task novelty”, *Neuroreport*, 13 (2002), 1887-1892.
- BORRAMEO, S., HERNÁNDEZ-TAMAMES, J. A., LUNA, G., TOLEDANO, A., “Objective Assessment of olfactory function using Functional Magnetic Resonance (fMRI)”, *International Workshop on Medical Measurements and Applications*, May (2009), 79-82.
- BRAND, G., JACQUOT, L., “Quality of odor and olfactory lateralization processes in humans”, *Neurosciences Letters*, 316 (2001), 91-94.
- BUTMAN, J., SARASOLA, D., SERRANO, C., ARIZAGA, R., TARAGANO, F., MANES, F., CASANUOVO, A., MACHNICKI, G., ALLEGRI, R., “Impacto económico de la Enfermedad de Alzheimer”, *Revista Neurológica Argentina*, 8 (2003), 16-23.
- CHAPMAN, R.M, NOWLIS, G.H., McRAY, J.W., CHAPMAN, J.A, SANDOVAL, T.C, GUILLILY, M.D., GARDNER, M.N, REILLY, L.A., “Brain event-related potentials: Diagnosing early-stage Alzheimer’s disease”, *Neurobiology of Aging*, 28 (2007), 194-201.
- CLARK, V.P., FANNON, S., LAI, S., BENSON, R., BAUER, L., “Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI”, *Journal Neurophysiology*, 83 (2000), 3133-3139.
- DALTON, P., “Psychophysical Methods in the Study of Olfaction and Respiratory Tract Irritation”, *AIHA*, 62 (2001), 705-710.
- DOTY, R.L, “Olfaction and multiple chemical sensitivity”, *Toxicology and Industrial Health*, 10:4/5 (1994), 359-368.
- ESCERA, C., “Evaluación de disfunciones neurocognitivas con potenciales evocados”, *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona*, 29:6 (2002), 362-373.
- EVANS, W. J., KOBAL, G., LORIG, T. S., y PRAH, J., “Suggestions for collection and reporting of chemosensory (olfactory) event related Potentials”, *Chemical Senses*, 18 (1993), 751-756.

- FEDDES, J. J. R., QU, G., OULLETTE, C. A., LEONARD, J. J., “Development of an eight-panelist single port, forced choice, dynamic dilution olfactometer”, *Canadian Biosystems Engineering*, 43 (2001), 6.1-6.5.
- FRIEDMAN, D., CYCOWICZ, Y.M., GAETA, H., “The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty.”, *Neuroscience Biobehaviour Rev*, 25 (2001), 355-373.
- FRIEDMAN, D., JOHNSON, R., “Event-Related Potential (ERP) Studies of Memory Encoding and Retrieval: A Selective Review”. *Microscopy Research and Technique*, 51 (2000), 6-28.
- GAMBOA, M., JIMENEZ CRUZ, J., “Potenciales evocados y cognición”, *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, 29:1 (2008), 57-63.
- GAMBOA, M., JIMENEZ CRUZ, J., “Potenciales evocados y cognición”, *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, 23:1 (2002), 33-38.
- GARCÍA, T., JAY, D., “Fosforilación de tau y enfermedad de Alzheimer”, *Gaceta Médica de México*, 140:3, (2004), 329-333.
- HERRMANN, C.S., KNIGHT, R.T., “Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations.”, *Neuroscience Biobehaviour Rev*, 25 (2001), 465-476.
- HOZUMI, A., HIRATA, K., TANAKA, H., YAMAKAZI, K., “Perseveration for novel stimuli in Parkinson's disease: an evaluation based on event-related potentials topography”, *Mov Disord*, 15 (2000), 835-842.
- JIANG, J., “Towards odour measurement standardisation on dynamic olfactometer”, *Proceedings of the National Workshop on Odour Measurement Standarization*, Sydney: University of New South Wales, (August 20-22nd, 1997). 33-41.
- KNIGHT, R.T., SCABINI, D., WOODS, D.L., CALYWORTH, C.C., “Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3”, *Brain Res*, 502 (1989), 109-116.
- KOBAL, G., y HUMMEL, T., “Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and nasal mucosa”, *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 71 (1988), 241-250.
- LAING, D. G., “Identification of single dissimilar odors is achieved with a single sniff”, *Physiology & Behaviour*, 37 (1986), 163-170.

- LORIG, T. S., “The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial”, *International Journal of Psychophysiology*, 36 (2000), 91-104.
- LORIG, T.S, ELMES, D.G, “A computer-controlled olfactometer for fMRI and electrophysiological studies of olfaction”. *Behaviour Research Methods, Instruments, & Computers*, 31:2, (1999), 370-375.
- LORIG, T. S., MATIA, D. C., PESZKA, J. J., y BRYANT, D. N., “The effects of active and passive stimulation on chemosensory event-related potentials”. *International Journal of Psychophysiology*, 23 (1996), 199-205.
- LÜNDSTROM, J. N., HUMMEL, T., “Sex-specific hemispheric differences in cortical activation to a bimodal odor”, *Behavioural Brain Research*, 166 (2006), 197-203.
- MACLEOD, J., MUNRO, J.F. y CAMPBELL, I.W. *McCleod Exploración Física*. Madrid: Elsevier, 2001.
- MAINLAN, J., SOBEL, N., “The Sniff is Part of the Olfactory Percept”, *Chemical Senses*, 31 (2006), 181-196.
- MERGLER, D. “Sistema Nervioso”. *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*, cap.7
- MORGAN, C. D., GEISLER, M.W., COVINGTON, J.W., POLICH, J., MURPHY, C., “Olfactory P3 in young and older adults”, *Psychophysiology*, 36 (1999), 281-287.
- MURPHY, C., “Olfactory Functional Testing Sensitivity and Specificity for Alzheimer’s Disease”. *Drug Development Research*, 56 (2002), 123-131.
- NORDIN, S., QUIÑONEZ, C., MORGAN, C. D., GEISLER, M.W, POLICH, J., MURPHY, C., “Olfactory event-related potentials in young and elderly adults: evaluation tracking task versus eyes open/closed recording”, *Chemical Senses*, 24 (1999), 459-464.
- O’DOHERTY, J. P., “Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging”. *Neurobiology*, 14 (2004), 769-776.
- OLOFSSON, J. K., NORDIN, S., “Gender differences in chemosensory perception and event-related potentials”, *Chemical Senses*, 29 (2004), 629-637.
- OWEN, C.M, PATTERSON, J., SIMPSON, D. G., “Development of a Continuous Respiration Olfactometer for odorant delivery synchronous with

- natural respiration during recordings of brain electrical activity”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49 (August 2002), 852-858.
- PADRÓN PÉREZ, N., GRA MENÉNDEZ, S., LLIBRE RODRÍGUEZ, J. J., “Presenilinas, Apo E y enfermedad de Alzheimer”. *Revista Cubana de Investigación Biomédica*, 21:4, (2002), 262-269.
 - PERIÁÑEZ, J.A., BARCELÓ, F., “Electrofisiología de las funciones ejecutivas”. *Revista de Neurología*, 38 (2004), 359-365.
 - PETERS, J., HUMMEL, T., KRATZSCH, T., LÖTSCH, J., SKARKE, C., FRÖLICH, L., “Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer’s Disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques”, *American Journal of Psychiatry*, 160 (2003), 1995-2002.
 - PLAILLY, J., BENSABI, M., PACHOT-CLOUARD, M., DELON-MARTIN, C., KAREKEN, D. A., ROUBY, C., SEGEBARTH, C., ROYET, J-P., “Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgements”, *NeuroImage*, 24 (2005), 1032-1041.
 - POLICH, J., “Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b”. *Clinical Neurophysiology*, 118 (2007), 2128-2148.
 - POPP, R., SOMMER, M., MÜLLER, J., HAJAK, G., “Olfactometry in fMRI studies: odor presentation using nasal continuous positive airway pressure”, *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 64 (2004), 171-176.
 - SELKOE, D.J., SCHENK, D., “Alzheimer’s Disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics”. *Annual Review of Pharmacology & toxicology*, 43 (2003), 545-584.
 - SETÓ-SALVIA, N., CLARIMÓN, J., “Genética en la enfermedad de Alzheimer”, *Revista de Neurología*, 50:6 (2010), 360-364.
 - SWANWICK, G. R. J., ROWAN, M., COEN, R. F., O’MAHONY, D., LEE H., LAWLOR, B. A., WALSH, J. B., COAKLEY, D., “Clinical application of electrophysiological markers in the differential diagnosis of depression and very mild Alzheimer's disease”, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 60 (1996), 82-86.
 - THESEN, T., MURPHY, C., “Reliability analysis of event-related brain potentials to olfactory stimuli”, *Psychophysiology*, 39 (2002), 733-738.

- TONOIKE, M., NAKAMURA, M., TAKEBAYASHI, M., TAKEUCHI, H., TSUBOMIZU, R., KAETSU, I., “Olfactory potentials and olfactory magnetic fields evoked by odorant pulse stimuli”, *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 12:2 (1990), 187-188.
- TONOIKE, M., SETA, N., MAETANI, T., KOIZUKA, I., TAKEBAYASHI, M., “Measurements of olfactory event related potentials using odorante stimuli”, *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 12:2 (1990), 912-913.
- VERNON, A., PRAH, B., PRAH, J. D., “A computer-controlled vapour-dilution olfactometer”, *Behavior Research Methods & Instrumentation*, 12:5 (1980), 535-540.
- VAN HARREVELD, A. P., HEERES, P., HARSSEMA, H., “A review of 20 years of standardization of odor concentration measurement by dynamic olfactometry in Europe”, *Air & Waste Manage Association*, 49 (June 1999), 705-715.
- VVAA., “El sistema internacional 10-20 de colocación de los electrodos”, IMMARAMA INSTITUTE, 2011.
- WALKER, J. C., HALL, S. B., WALKER, D. B., KENDAL-REED, M. S., HOOD, A.F., NIU, X. “Human odor detectability: New methodology used to determine threshold and variation”, *Chemical Senses*, 28:9 (2003), 817-826.

10.2. PÁGINAS WEB CONSULTADAS:

Información general:

- <http://www.alzheimer-online.org/>
- <http://www.fundacionalzheimeresp.org/>
- <http://www.hipocampo.org/alzheimer.asp>
- http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/factsheet_sp.htm
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000760.htm>
- <http://www.bioingenieria.edu.ar/>
- www.vlf.com.ar/cascos.htm
- www.neurofisiologia.org/neurociencias.udea.edu.co/
- <http://www.fmrib.ox.ac.uk/~robert/olfactometer.htm>

- <http://www.neuroimagen.es>
- <http://www.aromajet.com/med.htm>
- <http://psych.wlu.edu/cnl/olfactometer.htm>
- www.tuotromedico.com
- enciclopedia.us.es/
- faculty.washington.edu
- <http://medina-psicologia.ugr.es/cienciacognitiva/?tag=potenciales-evocados>
- www.psiquiatria.com
- www.hvn.es
- www.neurologia.com

Búsqueda de material: Tubos, filtros, válvulas, sensores, led, piezas de ajuste y colector

- www.coleparmer.com

Búsqueda de material: compresor

- www.grahamfield.com

Búsqueda de material: humidificador y mascarilla nasal

- www.respironics.com

Búsqueda de material: filtro de carbón vegetal activo

- www.Kobyfilters.com

Búsqueda de material: filtros para jeringuillas

- www.fisherscientific.com

Búsqueda de material: controlador de Relés (Hardware + Software)

- www.measurementcomputing.com